Seria PNEUMOFTIZIOLOGIE
Editor: Traian Mihăescu

Sabina A. Antoniu
Daniela Boișteanu
Cristian Cojocaru
Dana Diculencu
Bogdan Dragoș Grigoriu
Cristian Grigoraș
Simona Ionescu
Traian Mihăescu
Cristina Pîslaru
Gabriela Rascarachi
Antigona Trofor
Tudor P. Toma
Gabriel Ungureanu

Bronhopneumopatia obstructivă cronică

Edit DAN

Seria PNEUMOFTIZIOLOGIE

Editor: Traian Mihăescu

Sabina Antoniu
Gheorghe Bălan
Daniela Boişteanu
Cristi Cojocaru
Daniela Diculencu
Bogdan Dragoş Grigoriu
Cristian Grigoraş
Simona Ionescu
Traian Mihăescu
Cristina Pîslariu
Gabriela Rascarachi
Trofor Antigona
Tudor P. Toma
Gabriel Ungureanu

Bronhopneumopatia obstructivă cronică

- Reeditare

EditDan
Iaşi 2002

Scanned with OKEN Scanner

EditDan
Str. Sf. Atanasie 30
CP 209, 6600 Iaşi 1,
Tel/Fax: 032-213532

C.I.P.

Sabina A. Antoniu,Gheorghe Bălan, Daniela Boişteanu, Cristian Cojocaru, Dana Diculencu, Bogdan Dragoş Grigoriu, Cristian Grigoraş, Simona Ionescu, Traian Mihăescu, Cristina Pîslariu, Gabriela Rascarachi, Antigona Trofor, Tudor P. Toma, Gabriel Ungureanu
Bronhopneumopatia obstructivă cronică
Pag. 200, fig. 7, tab. 3
ISBN: 973 – 85301 – 3 – X

Tehnoredactare: Laurenţiu Mândru
Rodica Broască

Tipărit la SC „SL&F IMPEX" SRL - Iaşi

EditDAN 2002

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

Cuvânt înainte.....III

Capitolul I:
Bronhopneumopatia obstructivă cronică nu este astm
Tudor P. Toma.....1
Capitolul II:
Definiția și patogenia BPOC
Cristian Cojocaru, Traian Mihăescu.....14
Capitolul III:
Diagnosticul BPOC
Cristian Cojocaru, Traian Mihăescu.....25
Capitolul IV:
Explorarea funcțională în BPOC
Cristian Grigoraș.....31
Capitolul V:
Managementul BPOC între acutizări
Gabriel Ungureanu.....37
Capitolul VI:
Corticoizii în BPOC - principii generale
Bogdan Dragoș Grigoriu.....63
Capitolul VII:
Corticoterapia inhalatorie în astmul bronșic
Sabina Antoniu.....75
Capitolul VIII:
Acutizări infecțioase înbronșita cronică
Daniela Diculencu.....87
Capitolul IX:
Alți agenți terapeutici
Cristian Cojocaru.....93
Capitolul X:
Considerații generale în relația fumat – BPOC
Antigona Trofor, Gabriela Rascarachi.....97

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XI:
Oxigenoterapia în BPOC
Bogdan Dragoş Grigoriu.....103
Capitolul XII:
Nutriţie şi BPOC
Bogdan Dragoş Grigoriu, Traian Mihăescu.....111
Capitolul XIII:
Somnul şi respiraţia la bolnavii cu BPOC
Daniela Boişteanu.....123
Capitolul XIV:
Indicaţii chirurgicale în tratamentul BPOC-ului
Cristina Pîslariu.....145
Capitolul XV:
Reducerea volumului pulmonar pe cale endoscopică
Tudor P. Toma.....155
Capitolul XVI:
Cordul pulmonar cronic
Simona Ionescu.....161
Capitolul XVII
Refluxul gastroesofagian în bronhopneumopatia obstructivă cronică
Gheorghe Bălan.....185

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Cuvânt înainte

La începutul secolului XXI medicina înregistrează progrese importante, ce se reflectă prin scăderea generală a morbidității şi prin creşterea speranței de viață a populației.

Există însă, o serie de afecțiuni care cunosc o evoluție ascendentă a prevalenței, în acest grup intrând şi bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC). Datele statistice arată că în contrast cu mortalitatea prin boli cardiovasculare, mortalitatea prin BPOC nu a fost modificată de măsurile ce au fost implementate în Occident, pentru descurajarea fumatului. BPOC-ul a fost în 1993 în SUA a patra cauză de deces, producând un număr dublu de decese, comparativ cu anul 1979. Se estimeaza ca in intreaga lume în anul 2020 BPOC-ul va ajunge a patra cauză de mortalitate. Datele statistice se suprapun cu tendințele actuale în ceea ce privește factorii de risc: creşterea poluării atmosferice, creşterea incidenței fumatului la persoanele de sex feminin, îmbătrânirea populației.

În fața unei astfel de provocări, lumea medicală se regrupează în jurul bolnavului de BPOC şi caută să găsească cele mai bune soluții în ceea ce privește diagnosticul şi managementul bolii. La inițiativa US National Heart, Lung, and Blood Institute (Institutul Național al SUA pentru Inimă, Plămân şi Sânge) şi Organizației Mondială a Sănătății, a luat ființă Inițiativa Globală pentru bronhopneumopatia cronică obstructivă (GOLD). Această acțiune s-a concretizat prin publicarea unui

ghid practic de diagnostic, management şi prevenţie a BPOC-ului. La puţin timp după lansarea sa internaţională, colectivul Clinicii de Pneumologie Iaşi a lansat acest program în România, pe data de 26-27 octombrie 2001. Cu acest prilej, specialişti de marcă din domeniul pneumologiei, chirurgiei toracice, medicinei interne, gastroenterologiei au ţinut prelegeri având ca temă centrală BPOC-ul. Lansarea GOLD şi această carte sunt rodul muncii a numeroşi specialişti din Centrul Universitar Iaşi şi semnalează atenţia ce trebuie acordată acestei patologii pulmonare, cu implicaţii asupra întregului organism.

Astăzi, când medicina a devenit deosebit de vastă, când cunoaşterea este în plină dezvoltare, cunoştinţele trebuie transmise mai departe, accesul la informare fiind nelimitat. Apariţia acestei cărţi de actualităţi în BPOC nu face decât să aducă, în atenţia cititorilor ceea ce ştim astăzi privitor la această afecţiune. Încercăm să evidenţiem o serie de actualităţi şi teme de interes.

Rolul asumat este unul dificil având în vedere numărul mare de publicaţii existente la ora actuală, de aceea, conştienţi de unele critici care vor putea să apară, am fi recunoscători dacă ne vor fi semnalate orice păreri contrare datelor publicate.

Autorii

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul I
Bronhopneumopatia cronică obstructivă nu este astm

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) a rămas o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate la populaţia adultă deoarece pentru multă vreme a fost considerată „un altfel de astm". În ciuda faptului că prevalenţa acestei boli este în creştere în lume şi în România, boala este puţin înţeleasă de internişti, trecută cu vederea de unii pneumologi şi cu mici excepţii, ignorată de firmele farmaceutice.

În ultimii ani, la congresele anuale ale Societăţii Europene Respiratorii (ERS) şi ale Societăţii Toracice Americane (ATS) s-a recunoscut tot mai mult importanţa BPOC, cât şi diferenţele importante care există la nivel momecular faţa de astm, ceea ce a dus la o creştere a investiţiilor în proiecte de cercetare şi la elaborarea unor ghiduri clinice specifice pentru BPOC.

Textul din aceste pagini reprezintă o reactualizare a unui articol publicat iniţial în revista „Pneumologia". Au fost alese ideile considerate importante pentru clinician, pe baza comunicărilor de la ultimele congrese internaţionale şi a discuţiilor de la întâlnirile săptămânale din departamentului de medicină toracică, sub conducerea profesorului Peter J. Barnes, la National Heart & Lung Institute, Royal Brompton Hospital, Londra unde am lucrat, începând din iunie 2000. Datele deja publicate sunt indexate în lista de referinţe. Sunt prezentate însă şi informaţii care sunt încă în stadiul de discuţii la nivel de clinicieni-cercetători. În acest fel poate fi satisfăcută şi dorinţa clinicianului practician de a avea informaţiile bazate pe dovezi şi dorinţa cercetătorului de a fi martor la discuţia ultimelor ipoteze din spectrul medicinei bazate pe speculaţii.

Diferenţe la nivel de definiţii

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC): este definită

din punct de vedere fiziopatologic drept o obstrucție cronică *fixă* a fluxului aerian şi poate fi datorată atât emfizemului cât şi bronşitei cronice obstructive din bronşita cronică, sau a unui amestec ale acestora. Se caracterizează prin reducerea volumului expirator maxim în prima secundă (VEMS) care nu este reversibilă la acțiunea betamimeticelor. Poate exista un grad de reversibilitate, însă, spre deosebire de astm, reversibilitatea este sub 15%. Distrugerile pulmonare extensive apar înainte ca pacientul să aibă simtomul caracteristic: dispnee la efort.

Hipoxia cronică (insuficiența respiratorie cronică): apare în ultimele stadii ale bolii şi poate determina *hipertensiune pulmonară* şi insuficiență cardiacă dreaptă *(cord pulmonar = cor pulmonale).*

Astmul diferă de BPOC printr-o mai mare reversibilitate a VEMS-ului (>15%), spontană, sau în urma tratamentului cu betamimetice şi steroizi (tabel 1).

Unii pacienți cu astm au o obstrucție bronşică ireversibilă şi deci au o formă de BPOC. Alții (10%) au ambele boli. Nu se ştie încă clar dacă atopia şi respectiv astmul predispune la apariția BPOC-ului la fumători (the "Dutch hypothesis).

Majoritatea pacienților din România sunt diagnosticați cu BPOC când ajung în stadiul de hipoxie cronică şi cord pulmonar. Definițiile de mai sus accentueaza importanța identificării din timp (în jurul vârstei de 45 de ani) a marilor fumătorilor (>20 pachete/an; un pachet an = 20 de țigări/zi, zilnic timp de un an) tuşitori cronici şi cu scăderea fixa a VEMS-ului, probabil sub 80% din valoarea prezisă. Aceştia sunt "noii" pacienți cu posibil BPOC pe care medicul pneumolog trebuie să-i preia de la internist sau de la medicul de familie pentru supraveghere şi tratament.

...dar şi cauze diferite

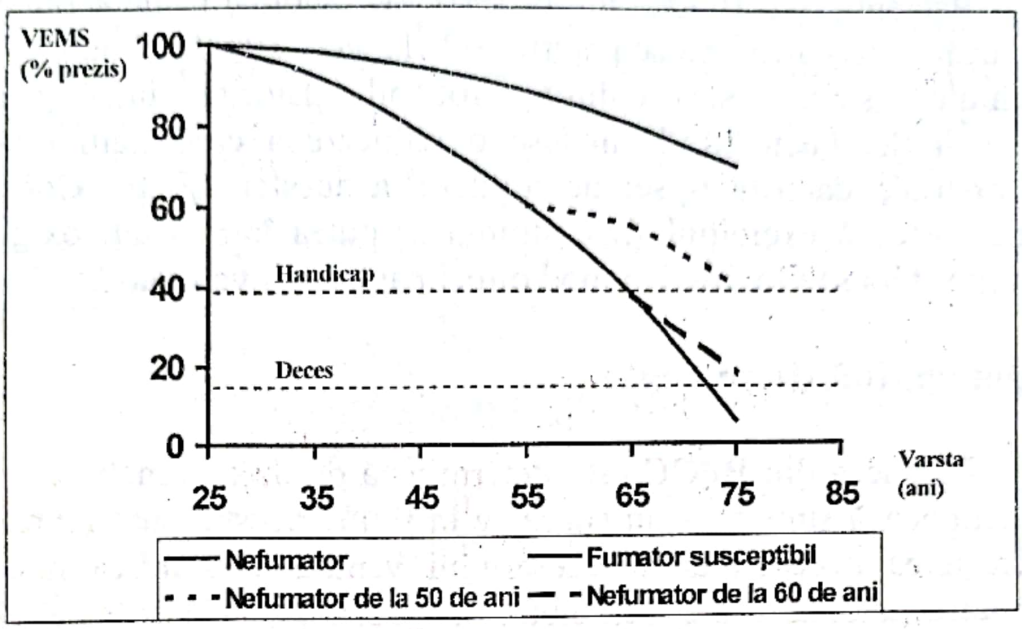
Din punct de vedere statistic clinicianul trebuie să accepte că "nu există BPOC fără fumat". În lume 85% din cazurile de BPOC sunt datorate fumatului. Oprirea fumatului reduce atât hipersecreția mucusului cât şi declinul funcției respiratorii.

Restul de 15% din cazuri ar fi datorate:

- poluării atmosferice
- expunerii profesionale la gaze, pulberi (carbune, siliciu, cadmiu), solvenți
- infecțiilor respiratorii în primul an de viață (discutabil)
- deficitului de nutriție în timpul sarcinii
- atopiei[5]

Scanned with OKEN Scanner

Efectul fumatului asupra declinului anual al VEMS-ului



- factorilor genetici (deficit de antiproteaze)

Însa multe din posibilitățile enunțate mai sus rămân încă a fi pe deplin demonstrate.

Este sub intensă investigație problema de ce numai 10-20% din marii fumători fac BPOC. Până în prezent acest lucru nu este lămurit. Este posibil ca fumătorii care fac BPOC să aibă un defect genetic în funcționarea macrofagelor alveolare. Acesta se manifestă printr-o mai mare activitate a enzimelor litice (în special metaloproteinaze de matrice) eliberate din macrofage care distrug plămânul în prezența fumului de țigară.

Particularități în mecanismul celular din BPOC

În mod clasic se consideră că în BPOC celulele esențiale sunt neutrofilele, spre deosebire de astm unde celulele esențiale sunt eozinofilele. Se pare însă că neutrofilele sunt doar mai rapid eliminate în BPOC şi de aceea sunt prezente în număr mare în sputa acestor pacienți. Studiile lichidului de lavaj au demonstrat că macrofagele alveolare sunt celulele cele mai numeroase în BPOC. Peter Barnes consideră că pentru BPOC "macrofagul alveolar conține cheia mecanismului fiziopatologic şi

Scanned with OKEN Scanner

secretul viitoarelor tratamente eficiente".

BPOC este o afecțiune sistemică

Pacienții cu BPOC au o serie de anomalii metabolice care afectează activitatea musculaturii scheletice. Funcția metabolică a mușchiului striat este redusă probabil datorită unei anomalii mitocondriale. Pacienții dobândesc o reducere a capacității oxidative mitocondriale datorită lipsei de utilizare a acestei funcții. Consecința practică este că exercițiul fizic simplu ar putea îmbunătăți oxigenarea țesuturilor fără să modifice în mod direct parametrii ventilației.

Ce determină dispneea?

Dispneea din BPOC este determinată de o combinație de factori care acționează simultan sau succesiv în timp. Aceștia sunt reprezentați de: creşterea necesarului şi a efortului ventilator, slăbirea mușchilor inspiratori, anomalii ale schimburilor gazoase[13]. Contribuția acestor factori variază de la pacient la pacient şi în timp la acelaşi pacient. Modificarea parametrilor mecanici care determina dispneea stă în prezent la baza tratamentelor chirurgicale şi bronhoscopice de reducere a volumului pulmonar (*lung volume reduction*).

Evoluția naturală a BPOC

Idei principale:

- BPOC trebuie privit ca o entitate complet separată de astm cu cauze diferite, mecanisme celulare diferite şi răspuns diferit la tratament.
- Cel mai bun tratament medicamentos în BPOC este cu antimuscarinice în combinație cu betamimeticele.
- Corticosteroizii probabil nu sunt eficienți în BPOC, însă mare atenție la cine (şi de ce) susține acest lucru.
- Consultațiile antifumat reprezintă singurul tratament care previne apariția BPOC şi ar trebuie prescrise "pe rețetă".

Studiul clasic a lui Fletcher şi Peto publicat în 1977 în BMJ descrie evoluția naturală din punct de vedere al testelor spirometrice (fig 1). Autorii au comparat declinul VEMS-ului la nefumători (30 ml/an) cu cel al fumătorilor. Ei au demonstrat că rata medie a declinului VEMS-ului la fumători este aproximativ de două ori mai mare decât rata

Scanned with OKEN Scanner

declinului VEMS-ului la nefumători. În plus, au arătat că printre fumători există un subgrup (15%) care au un declin al VEMS-ului aproximativ dublu decât cel al tuturor fumătorilor.

Lung Health Study (un studiu efectuat pe parcursul a 5 ani pe aproximativ 6000 de pacienți din 10 centre din Statele Unite şi Canada) a demonstrat că VEMS-ul scade cu timpul atât la fumători cât şi la nefumători, însă rata declinului rămâne mai accentuată la cei care continuă să fumeze (62 ml/an) comparativ cu cei care renunță la fumat (32 ml/an)[5].
Acest declin în timp al VEMS-ului este caracteristic pentru BPOC şi nu apare în astm.

Pot corticosteroizii să modifice evoluția naturală a BPOC?

În cadrul congresului ATS din 2000 de la Toronto au fost analizate datele provenite de la patru studii prospective internaționale multicentrice cu privire la efectul corticosteroizilor in BPOC:

- Copenhagen City Lung Study
- European Respiratory Society Study on COPD (EUROSCOP)
- International Study of Obstructive Lung Disease (ISOLDE)
- Lung Health Study II

Concluzia acestor studii este suficient de fermă şi bine documentată: corticosteroizii inhalatori nu modifică declinul pe termen lung al VEMS-ului la pacienții cu BPOC. În plus există un risc semnificativ de efecte secundare asociat utilizării corticosteroizilor inhalatori pe termen lung la aceşti pacienți.

Deşi există un subgrup de pacienți cu BPOC care evoluează favorabil în urma tratamentului cu corticosteroizi inhalatori, există tot mai multe păreri că aceştia sunt de fapt doar pacienții care au astm asociat sau concomitent BPOC-ului. Administrarea pentru o perioadă de probă de corticosteroizi orali nu poate prezice care sunt pacienții care vor evolua favorabil cu tratament corticosteroid inhalator şi poate fi folosita ca un test simplu pentru a diferenția pacienții cu astm de pacienții cu BPOC, atunci când această diferențiere nu se poate face prin alte metode.

De ce nu ar funcționa corticosteroizii în BPOC?

Profesorul Peter Barnes consideră că utilizarea corticosteroizilor inhalatori în tratamentul BPOC-ului este doar consecința "naturală" a

Scanned with OKEN Scanner

introducerii cu succes a acestui tratament la pacienţii cu astm.

Peter Barnes susţine că inflamaţia din BPOC este mult diferită faţă de inflamaţia din astm. Cunoscând însă acum mult mai bine departamentul şi oamenii care au lucrat pentru Peter Barnes şi au generat rezultatele pe care se bazează aceste ipoteze, recomand cititorului multă prudenţă în preluarea acestor teorii. Adevărul este probabil încă departe de a fi descoperit iar englezii sunt experţi la prezentarea rezultatelor într-un mod care să servească o anumită cauza.

Oricum cercetătorii din departamentul lui Peter Barnes (care în majoritatea lor nu sunt medici!) susţin că spre deosebire de astm, inflamaţia din BPOC este caracterizată de neutrofile şi macrofage, IL-8 şi TNF-α. În plus la BPOC nu se înregistrează scăderea IL-8 sau a ECP după tratamentul cu steroizi, aşa cum se constată la pacienţii cu astm. Este deci totuşi posibil ca pacienţii cu BPOC să dezvolte "mecanisme specifice de rezistenţă" la acţiunile corticosteroizilor. Fumătorii şi pacienţii cu BPOC au un nivel scăzut de deacetilază pentru histone (HDAC2) un element care este important în reglarea factorilor de transcripţie nucleară implicaţi în producerea elementelor efectoare ale acţiunii glucocorticosteroizilor şi care ar explica lipsa de eficienţă a steroizilor in BPOC.

Cum diferă tratamentul medicamentos în BPOC: în prezent şi în viitor

Cea mai eficientă medicaţie în BPOC este reprezentată în prezent de preparatele care acţionează asupra receptorului muscarinic M1 (ipratropium), receptorului muscarinic M3 (tiotropium) şi mai puţin de cele care acţionează asupra receptorului beta2 (beta2 agonişti de scurtă şi de lungă durată). Efectul antimuscarinicelor şi betamimeticelor administrate în combinaţie este mai mare decât efectul fiecăruia separat.

Pentru teofilină datele sunt puţine şi contradictorii. Teofilina nu beneficiază de sprijin important din partea industriei farmaceutice deoarece este un medicament ieftin şi cu potenţial redus de profit financiar, dar cu toate acestea unele studii precum şi experienţa personală a multor clinicieni de prestigiu confirmă faptul că este un medicament eficient.

În viitor este posibil să fie demonstraţi ca eficienţi şi următorii alţi compuşi:

- un nou agent (Viazan) care acţionează pe receptorii dopaminergici-2/beta2, pentru tratamentul tusei şi a hipersecreţiei de mucus.

Scanned with OKEN Scanner

- doze mici de oxid nitric pe cale inhalatorie sau tratamentul cu donori de NO pentru a preveni apariţia unei reactivităţi vasculare pulmonare anormale, considerată ca prezentă în BPOC.
- inhibitori de metaloproteinaze de matrice (batimastat -BB-94, sau marimastat -BB-2516)
- inhibitori selectivi de fosfodiesteraze PDE4

Antibioticele

Nu există nici o dovadă că administrarea profilactică de antibiotice ar reduce incidenţa sau severitatea exacerbărilor infecţioase din BPOC. Însă antibioticele trebuie administrate imediat ce se suspectează o suprainfecţie. Cel mai eficient şi ieftin indicator de suprainfecţie este modificarea culorii sputei spre verde. Purulenţa sputei poate fi datorată şi unei infecţii virale însă clinic aceasta nu poate fi diferenţiată cu precizie de o infecţie bacteriană. Oportunitatea tratării unei infecţii bacteriene nu trebuie însă ratată. Antibioticul iniţial se poate alege din următoarele: amoxicilină cu acid clavulanic (Augmentin); eritromicină sau alte macrolide (Claritromicină sau Azitromicină); o cefalosporină (Cefaclor) sau o tetraciclină (Doxiciclină). Cotrimoxazolul (Biseptol) nu mai este preferat datorită rezistenţei bacterienc şi a efectelor secundare. Eritromicina are şi avantajl că înhibă secreţia de mucus printr-un mecanism încă necunoscut.

Antibioticul trebuie administrat în doză corespunzătoare şi pentru o durată de 10-14 zile, cu excepţia azitromicinei care se administrează 3 zile. Dacă pacientul nu răspunde la tratament se schimbă antibioticul cu unul cu spectru mai larg. Administrarea continuă de antibiotice nu este indicată.

Terapia cu oxigen

Două studii multicentrice importante au demonstrat că administrarea de oxigen la domiciliu, pe termen lung (LTOT -long term oxygen therapy), timp de >15h pe zi, prelungeşte supravieţuirea pacienţilor cu BPOC cu aproximativ 30%. LTOT nu trebuie administrat la pacienţii care continuă să fumeze. În Romania există un număr din ce în ce mai mare de concentratoare de oxigen, şi atât la Iaşi cât şi în Bucureşti (Conf. Dr. Florin Mihălţan) şi Timişoara, se practică cu succes această terapie.

Scanned with OKEN Scanner

Reabilitarea pulmonară şi exerciţiul fizic

Toţi pacienţii cu BPOC ar trebui să urmeze un program de reabilitare pulmonară şi exerciţiu fizic. Sunt în continuare controverse cu privire la intensitatea exerciţiului fizic recomandat.

Iniţiativa GOLD

GOLD reprezintă acronimul de la **G**lobal Initiative on **O**bstructive **L**ung **D**isease şi este un program similar programului GINA (Global **I**nitiative on **A**sthma) pentru astm. Rolul programului GOLD este de a atrage atenţia la nivel mondial asupra importanţei morbidităţii prin BPOC şi de a elabora ghiduri eficiente pentru prevenţie şi tratament aplicabile în toate ţările.

Comitetul GOLD, condus de Dr Romain Pauwels, a identificat trei elemente de importanţă practică majoră:

1. diagnosticul BPOC trebuie pus pe baza prezenţei simptomelor şi a factorilor de risc (vezi definiţii mai sus)
2. tusea şi expectoraţia nu sunt "normale" la un fumător şi atunci când sunt prezente trebuie solicitate teste suplimentare
3. spirometria reprezintă cel mai bun şi cel mai simplu test pentru detectarea obstrucţiei bronşice şi oferă un rezultat obiectiv care poate fi urmărit în timp. Dacă nu se poate face spirometrie, timpul de expir forţat este cea mai bună alternativă. Un timp de expir forţat >6 secunde se corelează bine cu un VEMS <50% din valoarea prezisă.

Programul GOLD a fost tradus şi în limba româna şi a fost lansat la Iaşi în octombrie 2001.

Tratamentul anti-fumat

Comitetul GOLD recomandă clinicienilor evaluarea fumatului la fiecare pacient în parte şi încurajează trimiterea acestor pacienţi la consultaţii specializate anti-fumat. În prezent aceasta este singura intervenţie care poate diminua declinul accelerat al VEMS-ului.

Un studiu realizat în Iaşi, prezentat la Congresul ERS de la Florenţa în 2000, demonstrează că pacienţii din Romania se prezintă în număr mai mare la consultaţii anti-fumat dacă sunt trimişi în mod special de un medic, decât spontan în urma unui anunţ apărut în presa locală. Acest lucru sugerează ideea de a pune în Romania "pe reţetă medicală" consultaţiile anti-fumat. Mai mult consultaţile anti-fumat ar trebui

Scanned with OKEN Scanner

promovate în special la medicii care vin în contact cu fumătorii şi nu doar direct la fumători. Consultaţiile anti-fumat reprezină de fapt singurul "medicament" disponibil la ora actuală pentru a preveni apariţia BPOC-ului.

Tratamentul chirurgical al BPOC

Chirurgii au propus de-a lungul timpului mai multe tratamente pentru BPOC. Dintre tehnicile utilizate în trecut se pot enumera: vagotomia şi secţionarea corpusculului carotidian (pentru reducerea dispneei). Eficacitatea acestora nu a putut fi demonstrată.

În prezent se practică intens în Statele Unite, dar şi în centre selecţionate din Europa, aşa numita chirurgie de reducere a volumului pulmonară (*lung volume reduction surgery*). Aceasta implică secţionarea unor porţiuni din ambii plămâni, chiar dacă acestea nu sunt modificate emfizematos. Ideea este de a permite ţesutului pulmonar care rămâne să aibă o ventilaţie mai eficientă prin creşterea spaţiului de destindere elastică. În urma operaţiei VEMS-ul creşte cu 50-80%, însă mortalitatea operatorie este în jur de 10%. Rezultatele preliminare ale unui studiu multicentric american (NETT Trial) au arătat că pacienţii cu emfizem sever nu ar trebui operaţi deoarece riscul complicaţiilor induse de operaţie depăşeşte potenţialul beneficiu.

Tratamentul endoscopic în BPOC

Când am inceput să lucrez la Royal Brompton m-am ocupat de moleculă cu posibile proprietăţi anti-inflamatoare, însă pacienţii pe care-i examinam în clinică aveau un emfizem atât de sever încât anti-inflamatoarele nu mai aveau ţesut pulmonar pe care să acţioneze. Singurul mecanism terapeutic posibil pentru aceşti pacienţi, în afară de transplant pulmonar, este reducerea volumului pulmonar şi modificarea proprietăţilor mecanice ale plămânului în dinamica ventilaţiei. Deoarece intervenţia chirurgicală este greu de suportat, nici măcar această soluţie paleativă nu poate fi aplicată decât la un număr foarte mic de pacienţi.

În iulie 2000, iniţial în discuţii cu colegii la Royal Brompton, şi apoi în formă scrisă în articolul din „Pneumologia" care stă la baza acestui capitol am propus posibilitatea unui tratament endoscopic pentru BPOC. Acest tratament ar introduce în plămânul cu emfizem sever mecanismul terapeutic al chirurgiei de reducere a volumului pulmonar, însă fiind endosopic, evita riscurile post-operatorii asociate cu intervenţia chirurgicala. Pe larg, metoda endoscopică este prezentată într-un capitol

Scanned with OKEN Scanner

separat din această carte. Iată însă fragmentul original, aşa cum a fost el scris în iunie 2000:

„...O metodă propusă de grupul de la Iaşi este reprezentată de posibilitatea realizării unei intervenţii endoscopice la pacientul cu BPOC care să aducă beneficii comparabile cu intervenţia de reducere a volumului pulmonar pe cale chirurgicală. În esenţă se preconizează realizarea unei obstrucţii pe cale endoscopică a bronşiilor lobare superioare. Aceasta se face cu ajutorul unui material special (în curs de patentare) care să permită realizarea unei atelectazii selective a lobilor superiori. Reducerea pulmonară realizată de atelectazia lobilor superiori la pacienţii cu BPOC ar urma să determine un efect "paradoxal" de creştere a VEMS-ului comparabil cu efectul obţinut prin reducerea pulmonară pe cale chirurgicală. Un studiu preliminar pe animal, realizat pentru o ipoteză complet diferită, confirmă faptul că acest lucru este tehnic posibil.

Tabel 1 - Diferenţe între BPOC şi astm

	BPOC	**Astm**
Simptome	Lent progresive	Episodice
Semne	Cord pulmonar în stadiu sever	Niciodată cord pulmonar
Răspuns la bronhodilatatoare	<15%	>15%
Variabilitate DEM	<15%	>15%
Răspuns la steroizi	absent, <15%	peste 15%
Inflamaţia	cu neutrofile şi macrofage	cu eozinofile
Tratament	consultaţii antifumat cu anticolinergice	cu steroizi şi betamimetice

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie:

1. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. Nat Med 1998, 4: 1241-1243.
2. Toma TP. Bronhopneumopatia cronică obstructivă sau de ce BPCO-ul nu-i ca astmul. Pneumologia 2000, 49, 187-191.
3. Fletcher CM, Pride NB. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium editorial. *Thorax* 1984;39:81-85.
4. Barnes PJ. Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2000. Science Press Ltd.
5. Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the "Dutch hypothesis". Clin Allergy 1986, 16:3-6.
6. Anthonisen NR, Connet JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. JAMA 1994, 272:1497-1505
7. Pride NB BB. Development of impaired lung function: Natural history and risk factors. *In: Calverley P, Pride NB, Eds.Chronic Obstructive Pulmonary Disease.London: Chapman and Hall.* 1995;69-91.
8. Strachan DP, Seagroatt V, Cook DG. Chest ilness in infancy and chronic respiratory disease in later life: an analysis by month of birth. Int J Epidemiol 1994, 23:1060-1068.
9. Barker DJP, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. J Epidemiol Community Health 1989, 43:237-240.
10. Sandiford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997, 10:1380-1391.
11. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N.Engl.J Med* 1987;317:1309-1314
12. Jeffery PK. Structural and inflamatory changes in COPD: a comparison with asthma. Thorax 1998, 53:129-136.
13. Martin TR, Raghu G, Maunder RJ, Springmeyer SC. The effects of chronic bronchitis and chronic air-flow obstruction on lung cell populations recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:254-260.
14. Celli BR, O'Donnell D, Rodriguez-Roisin R, et al. COPD: Concepts for the new millennium. Program and abstracts of the 96th

Scanned with OKEN Scanner

International Conference of the American Thoracic Society; May 5-10, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Session B78.
15. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J. 1977;1:1645-1648.
16. Rennard SI, Vestbo J, Pauwels RA, et al. Corticosteroids in COPD. Program and abstracts of the 96th International Conference of the American Thoracic Society; May 5-10, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Session B78.
17. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:542-548.
18. Reinnard SI, Serby CW, Ghafouri et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. Chest 1996, 110:62-70.
19. Combivent Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. A 85-day multicenter trial. Chest 1994, 105:1411-1419.
20. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose-response relation to oral teophylline in severe chronic obstructive airway disease. Br Med J 1988, 297:1506-1510.
21. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development. Trends Pharmacol Sci 1999, 19:415-423.
22. Saint S, Bent S,Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. JAMA 1995, 273:957-960.
23. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980, 93:391-398.
24. Report of the Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981, 1:681-686.
25. Berry JK, et al. Rehabilitation and COPD disease state. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160:1248-1253.
26. Pawels RA, Buist AS, Rabe KF, et al. Global initiative on chronic obstructive lung disease (GOLD): towards global guidelines. Program and abstracts of the 96th International Conference of the American Thoracic Society; May 5-10, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Session D71

Scanned with OKEN Scanner

27. Toma TP, Sorete-Arbore A, Mihaescu T. Advertising in local press is not enough for recruiting new patients in a smoking cessation program. Program and abstracts of the 10th ERS Annual Congress; 30 August- 3 September 2000; Florence, Italy.
28. Doyle RL, Mark JB. Lung volume reduction surgery for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Adv Intern Med 1998, 43:233-252.
29. Toma TP. Lung reduction endoscopic procedure for COPD. Personal communication, staff meeting Royal Brompton Hospital, 10th of July 2000.
30. Puhakka HJ, Svedstrom E, Kiuru A. Acute bronchial obstruction: an experimental rabbit model study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1989 Dec; 18:107-18

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul II
Definiția și patogenia BPOC

Introducere

BPOC este o problemă importantă de sănătate publică. Aceasta se datorează amploarei pe care a luat-o incidența acestui grup de afecțiuni în populație. În Statele Unite ale Americii, BPOC-ul este a patra cauză de deces după infarctul miocardic, cancerul și accidentele vasculare cerebrale.

Prin BPOC nu înțelegem o singură afecțiune, termenul fiind larg și nespecific și se referă la un set de simptome de tip respirator. Astfel că, definind o patologie respiratorie relativ largă și având în vedere procesul de îmbatrânire și numărul mare de noxe la care omul este expus astăzi, înțelegem de ce această afecțiune a ajuns să afecteze un procent important din populația adultă.

Cele două afecțiuni importante cuprinse în termenul generic de BPOC, bronșita cronică și emfizemul pulmonar, sunt două procese distincte dar prezente de obicei împreună. Între cele două patologii nu se poate surprinde o linie de demarcație netă, deși relațiile dintre caracteristicile clinice, alterările funcționale și modificările morfologice sunt studiate de mult timp și nici nu s-au putut stabili criterii unice de diagnostic și tratament.

BPOC este, deci, un termen "umbrelă", care se referă la simptome legate de respiratie:

- tuse cronică
- expectorație
- grade variate de dispnee de efort și
- o reducere semnificativă și progresivă a fluxului aerian expirator.

Majoritatea bolnavilor cu BPOC sunt fumători.

Este prezentă alterarea inflamatorie atât a căilor aeriene (bronșita), cât și a alveolelor (emfizem). Datorită acestor multiple necunoscute există în literatura medicală și multiple definiții și clasificări.

Ceea ce știm astăzi despre cauzele, patogenia și evoluția clinică a BPOC ne permite să:

Scanned with OKEN Scanner

- îmbunătățim abilitatea noastră de a preveni progresia bolii;
- tratăm eficient complicațiile sale;
- îmbunătățim calitatea vieții pacientului în fazele avansate;
- prelungim viața pacientului.

Definiție

BPOC-ul se definește prin obstrucție la fluxul aerian prin căile bronșice, datorită asocierii bronșitei cronice cu emfizemul pulmonar. Obstrucția este:

- cronică: fluxul respirator scăzut nu prezintă variații importante în decursul mai multor luni (ceea ce deosebește BPOC de astmul bronșic)
- ireversibilă în general, dar uneori parțial reversibilă sub acțiunea agenților bronhodilatatori anticolinergici sau betaadrenergici
- progresivă: evoluția naturală este lentă spre agravare
- primitivă: obstrucția la flux nu este generată de vreo afecțiune cu etiopatogeneză cunoscută (bronșiectazie, fibroză chistică, tuberculoză, sarcoidoză, silicoză, neoplasm).

Deși emfizemul și bronșita cronică trebuie să fie diagnosticate și tratate ca boli specifice, mulți pacienți cu BPOC prezintă un amestec de caracteristici ale ambelor afecțiuni.

Bronșita cronică se poate defini ca o stare de hipersecreție de mucus de la nivelul arborelui traheobronșic, manifestată prin tuse cu expectorație cel puțin trei luni pe an, timp de doi ani consecutiv. Se pot identifica mai multe subclase:

- Bronșita cronică simplă, caracterizată prin producerea unei spute mucoide. Procesul fiziopatologic este localizat la nivelul bronșiilor mari.
- Bronșita cronică obstructivă. Tusea productivă cronică poate fi asociată cu un grad de dispnee și însoțită de obstrucție la flux în căile aeriene. Nu apar distrucții ale peretelui alveolar.
- Bronșita căilor aeriene mici. Procesul obstructiv este localizat în căile aeriene cu diametrul de sub 2 cm, numărul de celule caliciforme este crescut, crește producția de mucus, apare inflamația și spasmul bronșic.

Scanned with OKEN Scanner

Emfizemul pulmonar se definește ca dilatarea permanentă a spațiilor aeriene distale de bronșia terminală și distrucție a pereților alveolari.

Epidemiologie

BPOC-ul este în prezent o problemă importantă de sănătate publică și reprezintă o cauză frecventă de absenteism de la muncă. Deține o poziție de prim ordin în cadrul cheltuielilor efectuate de sistemul sanitar pentru tratament. În România studiile efectuate au semnalat o prevalență a BPOC de 4,6% la barbați și respectiv 2,3% la femei peste 40 de ani, aceasta fiind mai ridicată la fumători.

În Marea Britanie este a treia cauză de incapacitate temporară de muncă, în țările Scandinave 10% din populație suferă de BPOC; SUA "deține" 14 milioane de bolnavi de BPOC.

Din punct de vedere al mortalității România menționează o rată de deces de 20 la 100.000 barbați și 5 la 100.000 femei. În Comunitatea Europeană, BPOC-ul, astmul bronșic și pneumonia ocupă al treilea loc printre cauzele de deces. SUA înregistrează o rată de mortalitate de 18,6 la 100.000 persoane, iar în Canada BPOC este a cincea cauză de deces.

Factorii de risc

Cunoașterea factorilor de risc de apariție a BPOC-ului permite aplicarea unor strategii de prevenție și tratament. Etiologia BPOC este multifactorială și depinde de factori individuali ca: deficitul de $\alpha 1$ antitripsină, hiperreactivitatea bronșică și factori de mediu cum sunt expunerea la fumul de tigară, poluarea atmosferică și din încăperi, infecțiile respiratorii, statusul socio-economic. Dintre aceștia, fumatul se corelează foarte bine cu bronșita cronică și cu prezența leziunilor de emfizem.

Fumatul este de departe cel mai important factor de risc de BPOC, ceea ce a justificat includerea programelor de renunțare la fumat ca un element important de prevenție. Există speranța ca în viitor să poată fi identificate din timp persoanele cu sensibilitate la fumul de tigară, bazată pe observația că fumătorii tineri prezintă leziuni fibrotice și inflamatorii la nivelul căilor aeriene mici. În acest scop au fost dezvoltate variate tehnici pentru identificarea unor diverse patologii ale căilor aeriene mici. Efectele fumului de tutun asupra structurilor pulmonare sunt: stimularea secreției de mucus, inhibarea mișcării cililor bronșici, favorizarea acumulării macrofagelor și neutrofilelor în jurul căilor

Scanned with OKEN Scanner

aeriene distale, stimularea receptorilor de iritație din submucoasa bronșică, ceea ce determină o reactivitate bronșică crescută. Cu toate acestea, nu toți fumătorii dezvoltă BPOC. Studiile recente au demonstrat că și alți factori pot produce efecte similare.

Diferența dintre prevalența mai mare a bolii la bărbați față de femei tinde să diminuie pe măsura creșterii prevalenței fumatului în rândul persoanelor de sex feminin.

Importanța poluării atmosferice a fost demonstrată experimental precum și la muncitorii expuși la praf, pulberi, din industria bumbacului, a materialelor de construcții. Fiecare agent conferă un grad de risc diferit, ce depinde de mărimea și compoziția particulelor, importantă fiind și intensitatea și durata expunerii. Expunerile incidentale pe parcursul vieții nu sunt semnificative, doar expunerea de durată, ocupațională, este implicată ca factor de risc în BPOC. Poluarea din încăperi, prin gazele rezultate în urma combustiei a fost implicată ca factor de risc pentru BPOC și observată în zonele în care încălzirea și prepararea alimentelor se realizează prin arderea de combustibili solizi.

Infecțiile bronșice acute cu etiologie virală sau bacteriană, repetate, produc inflamație bronșică, agravează obstrucția și distrucția bronșică și alveolară. Copiii care fac infecții respiratorii superioare și inferioare frecvente au un risc crescut de a face BPOC după 40 de ani.

Factorii genetici Studiile clinice au demonstrat o creștere a riscului pentru BPOC la pacienții ce au rude cu această afecțiune. Această agregare familială a fost pusă pe seama expunerii la factori de mediu identici, dar a fost demonstrată și existența unui factor genetic de risc. În emfizemul panacinar, defectul genetic constă într-o sinteză mult scazută sau absentă a inhibitorilor serici ai unor enzime proteolitice eliberate în țesutul pulmonar de macrofage și neutrofile - deficit de $\alpha 1$ antitripsină.

Fibroza chistică se caracterizează printr-o secreție de mucus vâscos care favorizează, infecțiile repetate cu pseudomonas, stafilococ, H. influenzae.

Istoria naturală

Istoria naturală a pacienților cu BPOC nu se încadrează într-un anumit tipar, cei mai mulți pacienți prezintă o evoluție caracteristică, cu anumite particularități determinate de expunerea la factori de risc precum și unele caracteristici organice individuale (factori genetici, boli asociate etc). Astfel, putem aprecia că, în BPOC vom întâlni variații largi ale istoricului natural. În linii mari, această afecțiune se caracterizează printr-

Scanned with OKEN Scanner

o evoluție progresivă, ireversibilă cu precădere atunci când expunerea la noxe nu este întreruptă.

Se cunoaște faptul că, în mod natural, odată cu trecerea timpului, după vârsta de 35 de ani se produce o reducere treptată a debitelor și volumelor respiratorii. Atunci când organismul este supus acțiunii unor factori externi sau interni nocivi această scădere se produce accelerat, ducând la apariția unor disfuncții ale aparatului respirator.

În mod fiziologic, VEMS-ul prezintă o regresie cu un ritm de 20-25 ml/an, astfel că, la vârsta de 60-75 de ani se ajunge la aproximativ 3 l/sec. Deși această valoare este cu aproximativ 1-1,2 l inferioară celei inițiale, este bine suportată de către pacient. Fumătorii au însă o rată anuală de declin a VEMS-ului de 25-40 ml. Dacă se asociază infecții pulmonare frecvente apare o scădere și mai accelerată, astfel încât la 65 de ani se vor înregistra valori de aproximativ 2,5 l/sec. În BPOC, rata de reducere a VEMS este de 40-75 ml/an, la 60 de ani se înregistrează valori sub 1 l/sec.

Cunoașterea acestui proces este importantă dacă se au în vedere măsurile profilactice care duc la ameliorarea acestei evoluții descendente, rapide. Studiile existente dovedesc că, de exemplu, renunțarea la fumat conduce rapid la o ameliorare a debitelor și volumelor respiratorii, evoluția descendentă reluându-se apoi, dar pe o pantă mai lină, asemănătoare cu cea întâlnită la nefumătorii sănătoși.

Morfopatologie

Alterările morfologice de la nivelul căilor aeriene sunt consecința proceselor fiziopatologice care se desfașoară la acest nivel. Astfel, inflamația locală, bronhospasmul, infecțiile bronșice repetate favorizează apariția alterărilor morfopatologice. În BPOC se produce o îngustare a căilor aeriene mici care are drept cauze:

- apariția fenomenelor inflamatorii intrinseci la nivelul căilor aeriene
- hipersecreție de mucus cu proprietăți fizico-chimice alterate
- edem al mucoasei bronșice
- infiltrație a submucoasei cu lichid și celule inflamatorii
- alterarea proprietăților surfactantului de la suprafața epiteliului bronșiolelor
- spasm al musculaturii netede a bronșiilor
- distrugerea pereților alveolari

Biopsiile bronșice recoltate de la pacienții cu bronșită cronică au relevat că epiteliul superficial este intact dar prezintă modificări de

Scanned with OKEN Scanner

metaplazie scuamoasă. La acești pacienți grosimea membranei bazale este în limite normale. Hiperplazia glandelor mucoase este o trăsătură histologică a bronșitei cronice. Există o scădere a numărului de acini seroși.

În stadiile avansate se poate identifica atrofie, metaplazie scuamoasă, anomalii ciliare și o diminuare atât a numărului de celule ciliate, cât și a dimensiunilor cililor.

Inflamația La fumătorii cu BPOC limfocitele T și neutrofilele sunt crescute pe suprafața epiteliului, în timp ce macrofagele predomină la nivel subepitelial. Nivelul limfocitelor CD8 este ridicat, atât în mucoasă cât și în submucoasă, această creștere fiind asociată cu o secreție crescută de mucus.

La nivelul epiteliului bronșic se constată o creștere a musculaturii netede și a țesutului conjunctiv; degenerescența cartilajelor și hipersecreție de mucus.

Deși nu se cunoaște cu exactitate, se pare ca noxele cum ar fi fumul de țigară determină apariția acestor modificări.

La nivelul căilor aeriene mici, modificarea cea mai caracteristică este micșorarea calibrului, care apare ca urmare a proceselor repetate de distrucție și refacere a peretelui. Aceste procese conduc la creșterea proporției de colagen, formarea de cicatrici care conduc la îngustarea ireversibilă a bronșiilor. Modificările produse de inflamație (edemul, hipersecreția de mucus) contribuie la obstrucția bronșică.

La nivelul parenchimului pulmonar, alterările emfizematoase includ rupturi ale fibrelor elastice însoțite de scăderea reculului elastic, alterări ale bronșiolelor și alveolelor. Apar modificări macroscopice ca: distrucții ale rețelei de fibre elastice, ale septurilor interalveolare, formarea de spații mari de peste 1 mm diametru, creșterea masei de colagen. Aceste distrucții ale parenchimului sunt considerate a fi consecința reacției inflamatorii, centrată pe bronhiole și pereții alveolari. Este acceptată ipoteza că emfizemul este rezultatul unui dezechilibru între enzimele proteolitice și inhibitorii protează, în favoarea enzimelor. În plus, mai contribuie și un alt dezechilibru între oxidanți și antioxidanți, ceea ce conduce la degradarea inhibitorilor proteazici normali. Limfocitele sunt o componentă importantă a inflamației de la nivelul peretelui alveolar.

Vascularizația pulmonară este afectată în BPOC prin disfuncții endoteliale, consecința directă a expunerii la fumul de tigară. Îngroșarea peretelui vascular apare încă din primele stadii, chiar atunci când funcția pulmonară este normală. La nivelul intimei vasculare apare o creștere a musculaturii netede, infiltrare a celulelor inflamatorii (inclusiv macrofage

Scanned with OKEN Scanner

și limfocite CD4) procese ce conduc la creșterea grosimii și sunt corelate cu creșterea presiunii în circulația pulmonară. În stadiile avansate apar distrucții ale patului vascular pulmonar.

Fiziopatologie

BPOC-ul se caracterizează printr-o reducere a fluxului aerian, ce devine mai evidentă în expirul fortat. Reducerea fluxului aerian nu este uniformă, distribuția ventilației alveolare fiind heterogenă. La pacienții la care predomină emfizemul, distribuția ventilației are aceleași caracteristici cu perfuzia, distrucția emfizematoasă a unităților pulmonare fiind însoțită de distrucții ale patului vascular. Atunci când distrucțiile emfizematoase sunt foarte extinse, gradul de distrucție vasculară poate fi, mare ceea ce produce o creștere a presiunii pulmonare. În aceste conditii, perfuzia unităților pulmonare bine ventilate poate crește anormal, ceea ce va duce la apariția hipoxemiei.

La pacienții la care predomină bronșita, capacitatea de a redirija perfuzia în funcție de ventilație este redusă (probabil ca rezultat al citokinelor inflamatorii cu capacitate vasodilatatorie). În consecință, se produce o alterare a raportului ventilație/perfuzie manifestată prin apariția hipoxemiei.

Ca urmare a reducerii reculului elastic al plamânului, creșterii spațiului mort, se produce o scădere a venților latiei alveolare și o creștere a presiunii parțiale a dioxidului de carbon.

În BPOC relația dintre structură și funcție este puțin cunoscută. Astăzi, cel mai bun indice de predicție al morbidității și mortalității este VEMS-ul măsurat după administrarea unui bronhodilatator. Pasajul aerului prin căile bronșice spre alveole depinde în mod normal de funcția mușchilor respiratori, complianța plamânilor și cuștii toracice și de rezistența la flux a căilor bronșice. În emfizem, complianța respiratorie este crescută, curba presiune- volum fiind deplasată în sus și la stânga. Rezistența la flux depinde de proprietățile gazului și de lungimea și diametrul căilor bronșice. Astfel, la pacienții cu BPOC este dificilă o creștere a ventilației corelată cu nevoile lor metabolice. Când fluxul expirator este limitat, creșterea frecvenței respiratorii conduce la acumularea aerului la nivel alveolar. Se produce în consecință o creștere a reculului elastic și o dilatare a căilor bronșice asociate cu o creștere a presiunii alveolare la sfârșitul expirului.

În concluzie, tulburările fiziopatologice care apar în BPOC conduc, la scăderea ventilației pulmonare cu un ritm superior celui întâlnit în mod natural. Astfel, îngustarea căilor aeriene conduce la:

Scanned with OKEN Scanner

- diminuarea debitului expirator maxim (micşorarea VEMS şi a raportului VEMS/CV)
- diminuarea debitului mediu expirator maxim între 25 şi 75% din CV forţată
- diminuarea debitelor expiratorii maxime instantanee
- creşterea volumului rezidual la sfârşitul expirului
- diminuarea reculului elastic pulmonar
- diminuarea difuziunii prin membrana alveolo-capilară
- distribuţia neuniformă a ventilaţiei şi a perfuziei
- hipoxemie arterială în sângele arterial sistemic
- hipertensiune arterială pulmonară
- scăderea presiunilor maxime inspiratorie şi expiratorie
- adaptarea redusă la efort fizic

Alături de diminuarea ventilaţiei se mai produc o serie de modificări cum ar fi hipersecreţia de mucus, disfuncţii ale activităţii ciliare, hipertensiune pulmonară, cord pulmonar.

Bibliografie:

1. American Thoracic Society,1995, Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med 152:S77-S120.
2. Beers M.H. & Berkow R. (editors): The Merck manual of diagnosis and therapy, 17th Edition Westpoint, 1999.
3. Burrows B., Earle R.H., Course and prognosis of chronic obstructive lung disease, N. Engl. J. Med., 1969, 280:397-404.
4. Fauci A.S., Braun Wald E., Isselbacher K.I., Wilson J.D., Martin J.B., Kaper D.L., Hauser S.L., Longo D.L.: Harrison's principles of internal medicine, 14th edition, McGraw-Hill, Inc.
5. Humes H.D. (editor-in-Chief): Kelley's Textbook of Internal Medicine, Lippincott Williams&Wilkins, 2000.
6. Matthay R.A.: Chronic airway disease in Cecil Textbook of Medicine, W.B. Saunders Co, 20th Edition, Philadelphia, 1992.
7. Murray J.F., Petty T.L., Frontline Treatment of COPD, Snowdrift Pulmonary Conference.
8. Senior R.M., Anthonisen N.R.: Chronic Obstructive Pulmonay Disease (COPD), Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 4, S139-S147.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul II
Diagnosticul BPOC

Diagnosticul BPOC este relativ simplu dacă se urmăresc principalele caracteristici clinice şi funcţionale ale acestor pacienţi. BPOC-ul este o afecţiune caracterizată prin obstrucţie lent progresivă şi doar parţial reversibilă a căilor respiratorii care trebuie investigată la orice pacient care fumează de cel puţin 10 ani. Un istoric de tuse productivă cronică la un pacient fără o altă patologie cunoscută este sugestiv pentru diagnosticul de bronşită cronică.

Principalele caracteristici ale bolnavului de BPOC sunt:

- fumător
- vârsta peste 40 de ani
- tuse
- expectoraţie
- dispnee asociată cu wheezing.

Expectoraţia apare insidios, are aspect mucoid sau purulent, cantitatea de spută este de peste 30 ml/zi. Simptomele respiratorii pretează la confuzia cu astmul. În timp, dispneea devine permanentă. Hipoxemia şi hipercapnia apar în formele severe.

Diagnosticul trebuie suspicionat la orice pacient care prezintă tuse, producţie de spută, dispnee şi/sau expunere la factori de risc şi trebuie confirmat prin spirometrie. Atunci când spirometria nu este disponibilă, diagnosticul trebuie să se bazeze pe datele clinice şi anamnestice.

În stadiul 0 şi I pacienţii pot prezenta o simptomatologie cu debut în urmă cu câţiva ani, reprezentată de tuse şi expectoraţie abundentă. Pacienţii ignoră în general aceste simptome, obstrucţia la nivelul căilor respiratorii evoluând „tacit". Stadiul II se caracterizează prin apariţia dispneei, ceea ce produce o limitare a activităţii. Este stadiul în care cei mai mulţi pacienţi solicită îngrijiri medicale.

În stadiul III apare un tablou clinic complex, cu o simptomatologie care de multe ori reflectă apariţia complicaţiilor.

Tusea este primul simptom ce poate evoca boala, iniţial este intermitentă, progresiv devine zilnică. În stadiile iniţiale este considerată

Scanned with OKEN Scanner

a fi o consecinţă a expunerii la noxe motiv pentru care este deseori neglijată.

Pacienţii cu BPOC prezintă o producţie crescută de spută, în general dificil de evaluat cantitativ.

Dispneea este simptomul obişnuit, care determină pacienţii să consulte medicul. Se caracterizează prin senzaţie de respiraţie dificilă, greoaie, lipsă de aer. Dispneea apare progresiv, iniţial la eforturi mici, ulterior la eforturi din ce în ce mai mari, pe măsură ce funcţia pulmonară se deteriorează. În stadiile finale, dispneea este continuă, pacienţii efectuând cu dificultate chiar şi activităţi simple (îmbrăcat, spălat etc).

Alte simptome sunt reprezentate de scădere în greutate, anorexie; hemoptizia poate apare în timpul exacerbărilor infecţioase.

Depresia şi/sau anxietatea sunt frecvente în stadiile avansate ale pacienţilor cu BPOC.

Totuşi, dispneea, tusea, wheezingul nu sunt specifice BPOC-ului şi de aceea este necesară efectuarea spirometriei pentru a confirma prezenţa obstrucţiei.

Anamneza

Are un rol esenţial în diagnostic, urmăreşte să identifice expunerea la factorii de risc cunoscuţi, bolile asociate precum alergii, sinuzite şi infecţii respiratorii frecvente în copilărie, antecedente familiale de BPOC. De asemenea, prin anamneză vor fi preluate date legate de evoluţia şi debutul simptomatologiei, spitalizările anterioare şi eventualele tratamente medicamentoase. Cu toate acestea, diagnosticul clinic este dificil de afirmat în special în situaţiile iniţiale, atunci când nu este disponibilă spirometria.

Examenul obiectiv

Semnele fizice ce apar la pacienţii cu BPOC sunt puţin specifice.

La inspecţie se constată cianoză, modificări de volum şi formă a cutiei toracice (creşterea diametrului antero-posterior), mişcări respiratorii paradoxale, frecvenţa respiratorie peste 20/min, contracţia muşchilor respiratori accesori. În stadiile avansate apar semne de insuficienţă cardiacă dreaptă (edeme la nivelul membrelor inferioare).

Percuţia poate releva hipersonoritate, dar este o manevră de mică valoare în diagnostic.

Scanned with OKEN Scanner

Ascultația – se constată o reducere a murmurului vezicular, uneori wheezing și zgomote cardiace asurzite.

Explorări paraclinice

Măsurarea spirometrică a obstrucției căilor bronșice are un rol esențial în diagnosticul BPOC. Majoritatea persoanelor sănătoase nu prezintă o limitare a fluxului expirator în timpul unui exercițiu maximal. Din contra, pacienții cu BPOC prezintă o astfel de reducere. Măsurarea VEMS este cel mai bun indicator. Tehnica este simplă și reproductibilă, dar necesită o bună cunoaștere a metodei (vezi capitolul "Explorarea funcțională în BPOC"). Au fost studiați și alți parametri pentru testarea funcției căilor aeriene periferice la persoanele cu VEMS în limite normale. Totuși, nici un test nu s-a dovedit superior VEMS-ului.

Grupul țintă pentru evaluarea spirometrică ar trebui să fie fumătorii peste 20 pachete an, cu/fără simptome respiratorii.

În general, gradul modificărilor spirometrice reflectă severitatea bolii. Un VEMS<80% după administrarea unui bronhodilatator, combinată cu un raport VEMS/CV (Indicele Tiffneau) < 70% confirmă obstrucția. Raportul VEMS/CV < 70% este considerat a fi un semn timpuriu de obstrucție la pacienții ai căror VEMS este normal.

Radiografia de torace are valoare pentru excluderea altor diagnostice, cum ar fi tuberculoza sau cancerul pulmonar, care produc o simptomatologie asemănătoare, și poate fi utilă doar pentru diagnosticul pozitiv al emfizemului. Radiologic, emfizemul este diagnosticat în special când leziunile sunt severe și doar în jumătate din cazurile cu leziuni moderate. Semnele radiologice sunt: hipertransparența pulmonară, diafragme aplatizate, creșterea spațiului retrosternal, diminuarea desenului vascular, lărgirea spațiilor intercostale, orizontalizarea coastelor, micșorarea ariei cardiace. Bulele apar ca o zonă hipertransparentă de peste 1 cm diametru, înconjurată de o umbră arcuată.

CT, în special cu rezoluție înaltă, relevă zonele hipovascularizate și bulele de emfizem, dar nu este necesară în examinările de rutină.

Deficitul de α_1-antitripsină este un test util atunci când diagnosticul de BPOC este suspicionat la o persoană tânără, sub 45 de ani, sau când există antecedente heredo-colaterale. O predominanță a emfizemului pe radiografia de torace sugerează un defect genetic.

Diagnosticul hipertensiunii pulmonare sau a cordului pulmonar este dificil dacă nu se face cateterizarea inimii drepte. Pe ECG unda R apare mai mare decât S în derivația V1 și mai mică decât unda S în V6. devierea axei inimii la dreapta, peste 110° fără existența unui bloc,

Scanned with OKEN Scanner

susţine diagnosticul de cord pulmonar (vezi "Cordul pulmonar cronic"). Mărimea ventriculului stâng este în general normală la pacienţii cu BPOC. Fracţia de ejecţie a ventriculului drept este, în general, inadecvată.

Stadializarea BPOC

Pe parcursul timpului, au fost propuse numeroase clasificări ce urmăreau să structureze gravitatea bolii în funcţie de cunoştinţele existente la un anumit moment, pentru a permite o abordare globală şi eficientă a tratamentului acestor bolnavi. Apariţia conceptului de „Medicină bazată pe dovezi" a impus o exigenţă crescută a intervenţiilor din medicină. Există la ora actuală, numeroase clasificări ale BPOC-ului. Din dorinţa de a elabora un ghid bazat pe dovezi ştiinţifice, Institutul Naţional al SUA pentru Inima, Plămân şi Sânge şi OMS au pus bazele Iniţiativei GOLD, în urma căreia a rezultat şi o nouă stadializare în BPOC. Pentru a fi cât mai simplu de aplicat, sunt recomandate patru clase de severitate. Stadializarea se bazează în special pe măsurarea volumelor respiratorii prin spirometrie. Încadrarea într-un anumit stadiu permite aprecierea corectă a condiţiei clinice şi aplicarea unei terapii corespunzătoare. Este de asemenea utilă pentru planificarea strategiei de asistenţă medicală, aprecierea corectă a evoluţiei şi prognosticului.

Alte criterii ce pot fi incluse în definirea stadiilor sunt: impactul asupra calităţii vieţii, consumul de medicamente, nivelul de la care se acordă asistenţă medicală.

Calitatea vieţii pacientului nu depinde numai de valoarea VEMS, ci şi de simptomatologie şi complicaţii.

Stadiul 0: valorile spirometrice sunt în limite normale; pacienţii prezintă o simptomatologie persistentă reprezentată prin tuse şi expectoraţie abundentă, dar rareori solicită consult medical.

Stadiul I – BPOC uşor: Indicele Tiffneau (IT) <70%; VEMS ≥ 80%. Aceste criterii sunt valabile indiferent dacă pacientul prezintă sau nu simptomatologia prezentată mai sus.

Stadiul II – BPOC moderat: IT< 70%; 30% ≤ VEMS ≤ 80%. Pentru a abordare terapeutică corectă s-a considerat necesară subîmpărţirea în stadiul IIA în care VEMS ia valori între 50-80% şi stadiul IIB în care VEMS este cuprins între 30-50%. Prezenţa simptomatologiei cronice reprezentate de tuse, expectoraţie, dispnee nu este esenţială pentru încadrarea în această clasă.

Scanned with OKEN Scanner

Stadiul III – BPOC sever: în care IT <70% iar VEMS < 30% sau < 50% asociat semnelor de insuficienţă respiratorie sau insuficienţă cardiacă dreaptă.

Stadiul	Caracteristici
O	- spirometrie în limite normale - simptomatologie cronică (tuse, spută)
I: BPOC uşor	- VEMS/CV < 70% - VEMS > 80% din valoarea teoretică - cu/fără simptomatologie (tuse, spută)
II: BPOC moderat	- VEMS/CV < 70% - 30% ≤ VEMS < 80% din valoarea teoretică - cu/fără simptomatologie (tuse, spută, dispnee) - **IIA**: 50% ≤ VEMS < 80% - **IIB**: 30% ≤ VEMS < 50%
III: BPOC sever	- VEMS/CV < 70% - VEMS < 30% sau VEMS < 50% la care se asociază insuficienţă respiratorie sau semne clinice de insuficienţă cardiacă dreaptă

Diagnostic diferenţial

BPOC-ul nu este simplu de diagnosticat, deoarece doar fumatul şi demonstrarea unei disfuncţii obstructive pulmonare nu stabilesc diagnosticul. Datele clinice, radiologice şi de laborator trebuie să permită clinicianului să diferenţieze BPOC-ul de alte boli pulmonare obstructive cum ar fi astmul, bronşiectazia, fibroza chistică, aspergiloza bronhopulmonară etc.

Principala afecţiune cu care se poate confunda este astmul bronşic (vezi capitolul "Bronhopneumopatia cronică obstructivă nu este astm"). Lipsa unei linii de demarcaţie netă între cele două afecţiuni şi existenţa formelor intricate face ca, la unii pacienţi, testele obişnuite imagistice şi funcţionale să fie insuficiente. Nefumătorii cu simptome sugestive de BPOC au mai probabil astm, cei mai mulţi astmatici fiind nefumători. Mai mult, la astmatici simptomatologia se îmbunătăţeşte profund după bronhodilatatoare şi corticoizi, dar produc o ameliorare redusă în BPOC.

Bronşiectaziile pot mima BPOC-ul, dar sunt asociate cu prezenţa unei spute mult mai purulente, mai abundente şi clinic apar degetele hipocratice.

Scanned with OKEN Scanner

Fibroza chistică se manifestă prin episoade repetate de bronşite şi pneumonii purulente în special la copii. Vârsta este elementul principal de diferenţiere între aceste două afecţiuni.

Tuberculoza apare la orice vârstă, însă radiografia toracică relevă cel puţin prezenţa unui infiltrat pulmonar. Examenul sputei pentru bacili acid-alcoolo rezistenţi confirmă diagnosticul.

Insuficienţa cardiacă congestivă prezintă o simptomatologie care se poate confunda cu cea din BPOC, însă radiografia de torace relevă un cord dilatat şi edem pulmonar. Testele funcţionale pot indica un grad de restricţie dar nu de obstrucţie.

Bronşiolita obstructivă este întâlnită la copii, nefumători. Aceşti pacienţi pot avea în antecedente artrită reumatoidă sau expunere la fum de ţigară.

Bibliografie:

1. American Thoracic Society,1995, Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med 152:S77-S120.
2. Beers M.H. & Berkow R. (editors): The Merck manual of diagnosis and therapy, 17th Edition Westpoint, 1999.
3. Burrows B., Earle R.H., Course and prognosis of chronic obstructive lung disease, N. Engl. J. Med., 1969, 280:397-404.
4. Fauci A.S., Braun Wald E., Isselbacher K.I., Wilson J.D., Martin J.B., Kaper D.L., Hauser S.L., Longo D.L.: Harrison's principles of internal medicine, 14th edition, McGraw-Hill, Inc.
5. Humes H.D. (editor-in-Chief): Kelley's Textbook of Internal Medicine, Lippincott Williams&Wilkins, 2000.
6. Matthay R.A.: Chronic airway disease in Cecil Textbook of Medicine, W.B. Saunders Co, 20th Edition, Philadelphia, 1992.
7. Murray J.F., Petty T.L., Frontline Treatment of COPD, Snowdrift Pulmonary Conference.
8. Senior R.M., Anthonisen N.R.: Chronic Obstructive Pulmonay Disease (COPD), Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 4, S139-S147.
9. Stoicescu P., Duţu Şt., Basca N., Păun D., Consens naţional privind BPOC, Boehringer Ingelheim, 1999.
10. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary, NHLBI/WHO, Publication No. 2701, March 2001

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IV
Explorarea funcționala in BPOC

Testele functionale pulmonare sint necesare pentru diagnostic, stadializarea bolii si monitorizarea evolutiei in scopul evidentierii complicatiilor si ajustarii tratamentului.

Obstructia la flux este obiectivata prin **spirometrie**, test care reprezinta practic „gold standard-ul„ pentru diagnosticul BPOC. Toti pacientii peste 40 ani, mari fumatori (>20 pachete/an), chiar fara simptome (tuse cronica, expectoratie) ar trebui sa efectueze o spirometrie deoarece peste 20% dintre ei au valori functionale anormale. Spirometria ca metoda de screening in masa la grupele cu risc major este o eficienta metoda pentru detectarea precoce a BPOC[1] reprezentind practic singurul examen care obiectiveaza obstructia cailor aeriene cu multi ani inaintea aparitiei dispneei[2], (fig.1).

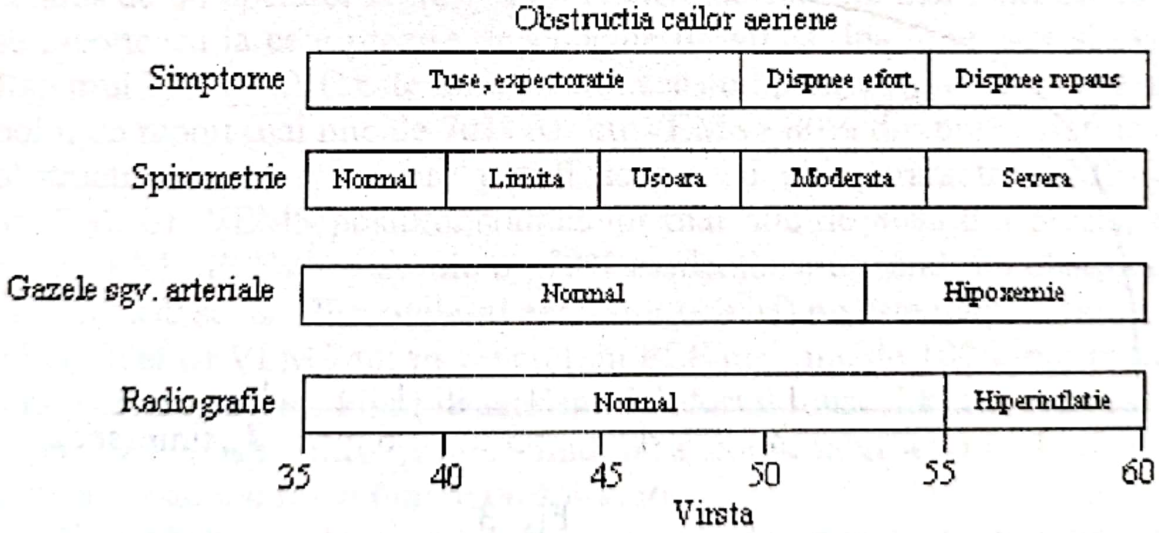


Fig. 1

Se foloseste, in general, expirograma maxima si fortata care inregistreaza curbele flux- volum (fig.2) si volum-timp (fig.3). Curba flux–volum evidentiaza aspectul caracteristic disfunctiei obstructive – concav in expir.

Scanned with OKEN Scanner

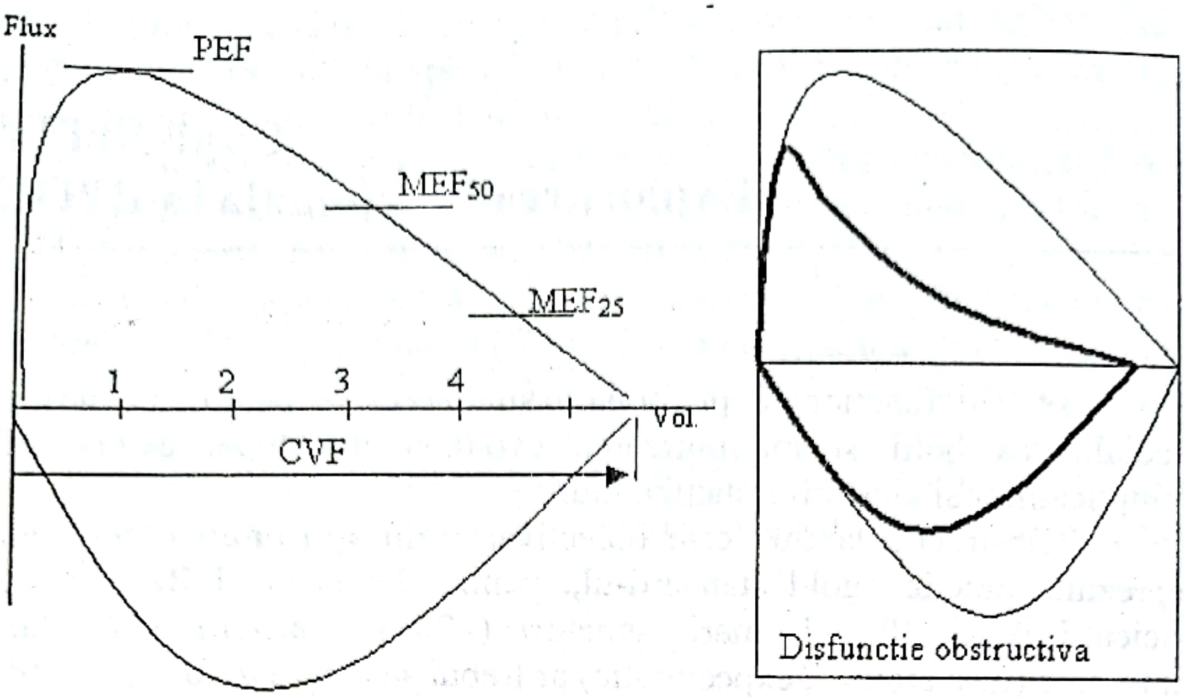


Fig. 2

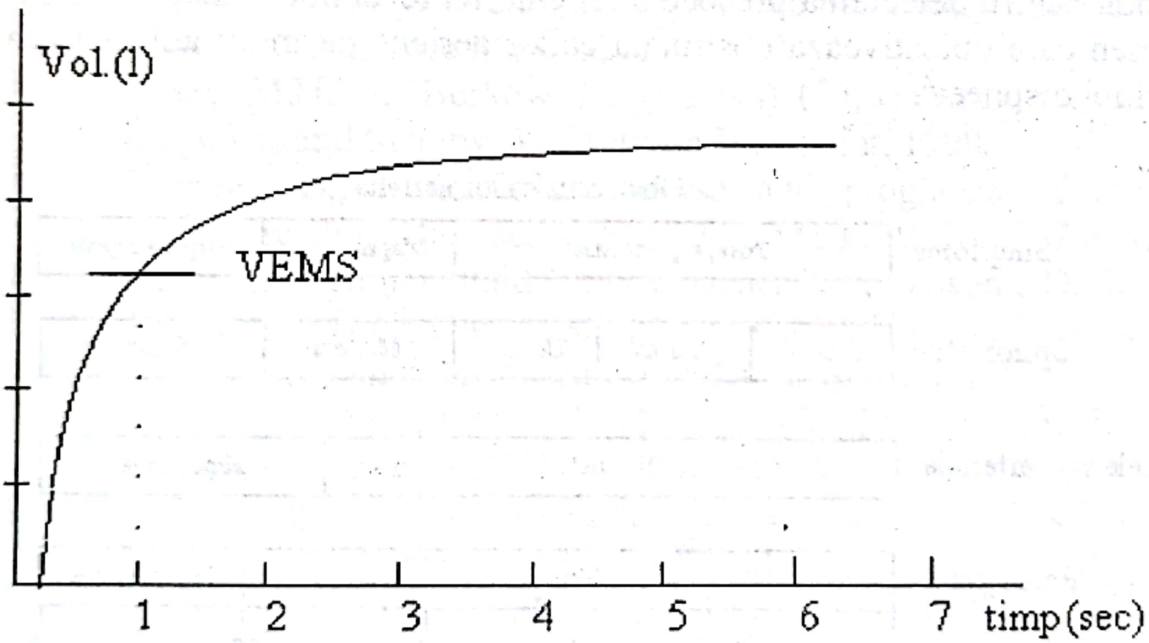


Fig. 3

Efectuarea spirometriei ar trebui sa se faca cu respectarea intocmai a criteriilor de acceptabilitate (start bun, rapid, curbele inregistrate fara neregularitati, platoul volumului cu o durata de minim 6 secunde) si a criteriilor de reproductibilitate (minim 3 determinari corecte in care FVC si VEMS sa nu varieze cu mai mult de 200 ml). Obtinerea unui buletin cu inregistrarea grafica cel putin a celei mai bune manevre este obligatorie pentru detectarea celor mai frecvente erori[3]:

Scanned with OKEN Scanner

startul ezitant, efortul submaximal, tusea repetata cel putin in prima parte a manevrei, terminarea prematura a efortului expirator (fig. 4).

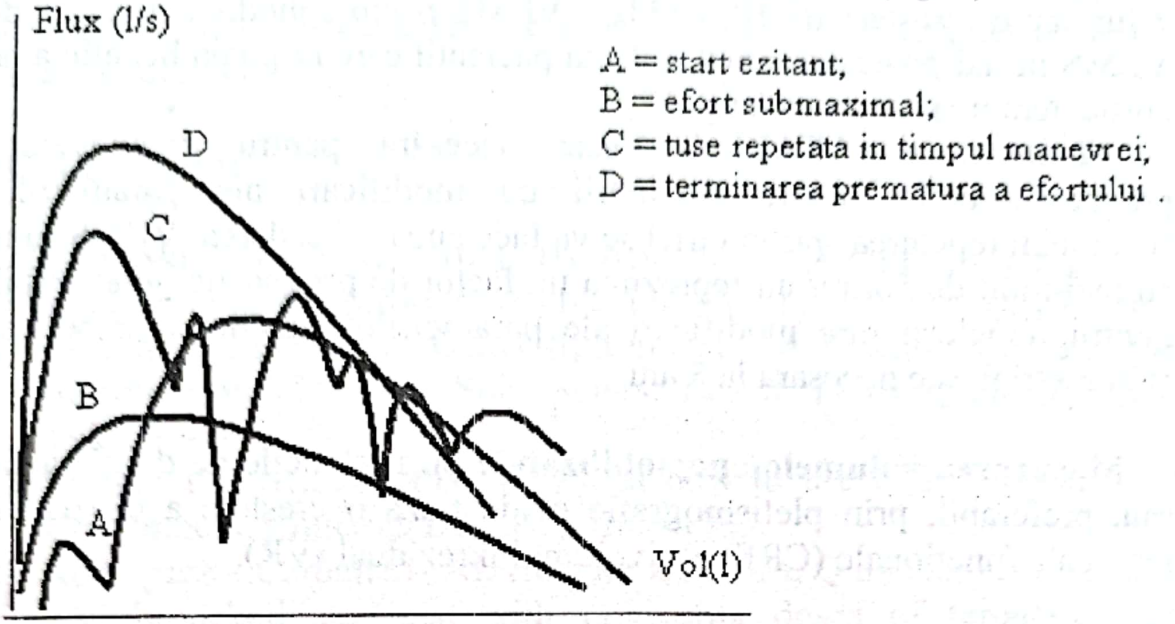


Fig. 4

Chiar daca personalul specializat si tehnica corecta sint doua conditii necesare unui bun examen este necesar a se dezvolta spirometrele care pot garanta performante de acuratete cind testul este condus de un operator relativ neantrenat. Valorile cele mai mari obtinute se raporteaza la cele prezise dependente de virsta, inaltime, sex si rasa. Raportul VEMS/FVC este un indicator sensibil pentru formele usoare ale bolii; un raport mai mic de 70% dar cu VEMS> 80% din prezis defineste obstructia usoara (in care pot fi scazuti si alti parametri : MEF_{50}, MEF_{25}). Un VEMS postbronhodilatator mai mic de 80% din prezis, cu raportul VEMS/FVC mai mic de 70% evidentiaza un sindrom obstructiv moderat sau sever. PEF (debitul expirator de virf) nu este un parametru la fel de fidel ca VEMS-ul; in general un PEF mai mic de 100 l/min indica o exacerbare severa. Fiind dependent de efortul muscular, subevalueaza, in general, obstructiile severe fiind insa convenabil in monitorizarea zilnica , la domiciliu, a functiei respiratorii.

Desi obstructia bronsia nu are variabilitate semnificativa, repetarea spirometriei la 30 – 45' dupa administrarea bronhodilatatoarelor inhalatorii poate ajuta la identificarea elementelor bronhospastice ale bolii si aprecierea beneficiului acestei clase de medicamente. Nu exista un consens uniform asupra dozei de β_2 agonisti inhalatori cu durata scurta de actiune dar sint indicate doze mai mari (minim 400µg), de altfel bine tolerate, cu care se obtine un raspuns maximal[4]. Nu exista diferente in raspunsul bronhodilatator daca administrarea se face prin nebulizare

Scanned with OKEN Scanner

sau pe spacer[5]. De asemeni, in practica, este utila testarea reversibilitatii la corticosteroizi inhalatori. Administrarea acestora timp de 6 saptamini – 3 luni cu o crestere de 10 – 15% a VEMS postbronhodilatator fata de VEMS initial poate, eventual, selecta pacientii care ar putea beneficia de corticoterapie pe termen lung.

Monitorizarea VEMS-ului este necesara pentru demonstrarea progresiei bolii; pentru fumatorii cu modificari ale parametrilor finctionali repetarea spirometriei se va face anual. Scaderea VEMS- ului cu mai mult de 50 ml/ an reprezinta un factor de prognostic nefavorabil. Pentru fumatorii fara modificari ale parametrilor functionali repetarea spirometriei este necesara la 3 ani.

Masurarea volumelor nemobilizabile prin tehnicile de dilutie a He sau, preferabil, prin pletismografie evidentiaza o crestere a capacitatii reziduale functionale (CRF) si a volumului rezidual (VR).

Factorul de transfer gazos (TL_{CO}) si coeficientul de transfer (K_{CO}) cuantifica distrugerea patului capilar alveolar contribuind la diagnosticul diferential cu astmul bronsic in care sint, in general, nediminuate. Aceste teste impreuna cu **testele de elasticitate** indica prezenta si severitatea emfizemului ca indicator a oportunitatii interventiilor de reducere a volumelor pulmonare. Un TL_{CO} scazut a fost bine corelat cu desaturarea oxigenului in timpul exercitiului la pacientii cu BPOC[6]. Din pacate, aceste explorari sint inaccesibile in practica uzuala datorita costului ridicat al aparaturii si tehnicii laborioase.

Gazometria arteriala cu masurarea p_aO_2 si p_aCO_2 este utila mai ales in formele moderate si severe (VEMS < 50% din prezis). Hipercapnia apare in formele avansate (VEMS < 1 l). Corelatia intre valorile VEMS si gazele sangvine arteriale este slaba dar hipoxemia semnificativa sau hipercapnia este rara daca VEMS este mai mare de 1l/sec[7]. In exacerbarile acute severe masurarea VEMS nu este la fel de fiabila pentru identificarea pacientilor cu hipoxemie semnificativa ca gazometria arteriala[8]. Nici VEMS/FVC, nici PEF nu sint parametrii fideli care ar putea exclude hipoxemia severa. Numai debitul mediu expirator maxim intre 25% si 75% din capacitatea vitala fortata (FEF_{25-75}), parametru care se poate calcula pe expirograma fortata pe care se inregistreaza VEMS, pare sa se coreleze bine cu valorile gazometriei arteriale[9].

Desi **pulsoximetria** nu este o metoda la fel de fiabila ca gazometria arteriala (nu estimeaza valorile CO_2 sanguin), ea aduce totusi informatii utiile in ceea ce priveste hipoxemia arteriala care apare la valori ale

Scanned with OKEN Scanner

saturatiei (S_{O2}) mai mici de 92%. Mai mult, **oximetria nocturna** evalueaza desaturarile aparute in timpul somnului ca factor de prognostic rezervat si indicator de apreciere a necesitatii oxigenoterapiei de lunga durata la domiciliu.

Bibliografie:

1. Zielinski J, Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. Chest 2001; 119(3): 731 – 6.
2. Enright PL, Hyatt RE. Office Spirometry – A Practical Guide to the Selection and Use of Spirometers. Lea & Febiger; Philadelphia. 1987; 3 – 6.
3. Enright PL, Scanlon PD. Why and how to use office spirometry? Contemporary Internal Medicine. July 1993.
4. Rodriguez – Carballeira M, Heredia J, Rue M, Quintana S, Gomez L. The bronchodilator test with increasing doses of terbutaline in chronic obstructive pulmonary disease patients. Pulm Pharmacol Ther 2001; 14(1) : 61
5. Eiser NM, Phillips C, Wooler PA – Does the mode of inhalation affect the bronchodilator response in patients with severe COPD ?. Respir Med 2001; 1995(6): 476 –83.
6. Celli B, Benditt J, Albert R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2001; 37.8.
7. Lane DJ, Howell JB, Giblin B. Relation between airways obstruction and CO_2 tension in chronic obstructive airways diseases. BMJ 1968; 3:707 – 9.
8. Emerman CL, Connors AF, Lukens Th, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Emerg Med 1989; 18 (5) : 523 – 7.
9. Gunen H, Kosar F. Spirometric predictors for the exclusion of severe hipoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J. 2001; 8 (4) : 245 – 9.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul V
Managementul BPOC între acutizări

1. GENERALITĂȚI

Managementul BPOC între acutizări este în curs de elaborare deoarece nu există suficiente dovezi (pe bază de trialuri) care să ateste conduita optimă.

1.1. Obiective:

1. Prevenirea exacerbărilor (acutizărilor)
2. Atenuarea simptomelor şi ameliorarea calităţii vieţii
3. Prevenirea şi tratamentul prompt şi corect al complicaţiilor
4. Evitarea (minimalizarea) efectelor secundare ale medicaţiei
5. încetinirea progresiei bolii (frânarea declinului funcţiei pulmonare)
6. Reducerea mortalităţii

(după ERS, 1996, modificat)

1.2. Baze fiziopatologice

Realizarea unei balanţe cât mai favorabile între factorii determinanţi ai insuficienţei respiratorii şi factorii de compensare (Petty, 1986) constituie cheia fiziopatologică a unei terapii raţionale.

1.2.1. Factorii determinanţi ai insuficienţei respiratorii

- rezistenţa crescută la flux a căilor aeriene
- oboseala muşchilor respiratori
- hipotrofia muşchilor respiratori
- hipoxemia şi acidoza

1.2.2. Factorii compensatori

- dezobstrucţia şi bronhiolodilataţia
- ameliorarea forţei muşchilor respiratori
- normalizarea stării de nutriţie şi antrenamentul fizic
- corecţia hipoxemiei şi echilibrarea acidobazică

1.3. Mijloace

- evitarea factorilor climatici defavorabili şi ameliorarea condiţiilor de microclimat ambiental (locul de muncă şi locuinţa)
- sevrajul tabagic
- dezobstrucţia bronşică (antiinfecţioase, bronhodilatatorii, antiinflamatorii, mucolitice)
- oxigenoterapia cronică, eventual ambulatorie
- reabilitarea pulmonară

S-ar putea adăuga:

- eventuala chirurgie paliativa a emfizemului
- detectarea precoce a malignizării bronşice

1.4. Evaluarea corectă şi completă a stării pacientului

Constituie **premiza obligatorie** a unui tratament adecvat şi eficient.
Se va face atât iniţial (după realizarea stabilizării) cât şi periodic (pentru aprecierea evoluţiei)

1.4.1 Evaluarea clinică se referă la:

- cantitatea şi calitatea sputei
- gradul dispneei:
  - grad I: la urcat după 2-3 etaje sau la alergare pe teren plat (comparativ cu persoane de aceeaşi vârstă)
  - grad II: la mers pe teren plat (comparativ cu persoane de aceiaşi vârstă)
  - grad III: la mers în pas propriu pe teren plat
  - grad IV: la activităţi minime de îngrijire personală (spălat, îmbrăcat)
  - grad V: la repaus
- existenţa tulburărilor de somn
- frecvenţa şi durata acutizărilor
- apariţia semnelor de CPC
- capacitatea de a participa la viaţa socială (aspect al calităţii vieţii)

1.4.2. Evaluarea radiologică (necesară în caz de modificări clinice semnificative):

Scanned with OKEN Scanner

- **Radiografie cord-pulmon** (față + profil)

NB: în caz de suspiciune de malignizare: CT scan, CT spiral, angiografie pulmonară.

1.4.3. Evaluarea funcției pulmonare

- *Curent*: **spirometrie ± test farmacodinamic bronhodilatator**
- *în caz de deteriorare clinică*: **puls-oximetrie**
- *În caz de deterioare majoră și preoperator* (pentru chirurgie paliativă):
  - gazometria sângelui arterial
  - studiul elasticității și complianței pulmonare (lung elastic recoil)
  - transferul CO
  - măsurarea pletismografică a volumelor ventilatorii

NB 1) Spirometria ambulatorie ar trebui să fie instrumentul uzual individual (precum tensiometrul pentru pacientul hipertensiv - Rennard)

2) Spirometria pre și post medicație bronhodilatatorie permite aprecierea prognostică a recuperabilității.

1.4.4. Evaluarea funcției cardiovasculare

a) Explorări curent:

- **ECG**: apreciază afectarea ventriculului drept (HVD, HAD, BRD), dar și coafectarea ventriculului stâng (cardiopatie ischemică asociată), important factor prognostic;
- **ECHO:** apreciază - **HVD** (grosimea peretelui VD > 5 mm, mișcare paradoxală de sept) ± dilatarea VD (diametrul transversal >25mm și **PAP** (detectând HPAP) prin ECHO-Doppler, dar emfizemul îngreunează examinarea

b) Explorări de excepție (în cercetare)

- **Scintigrafie miocardică** cu Ta 201 (VD este vizualizat doar în caz de HVD, altfel nu se observă!)
- **Angiografie nucleară computerizată** (cu Tc^{99} m sau K^{81}) este metoda de referință în aprecierea eficienței medicației vasodilatatoare asupra fracției de ejecție a VD (FEjVD) care normal este >45%.

1.4.5. *Evaluarea globală a capacității de efort*

Se poate face prin efectuarea periodică de teste tip six-minute-walk, shuttle test, step test. Limitarea capacității de efort fiind consecința

Scanned with OKEN Scanner

efectului cumulativ al tulburărilor ventilatorii (jenarea fluxului aerian prin bronhiolo-obstrucţie, dar şi perturbarea mecanicii ventilatorii prin deficit muscular), al afectării distribuţiei şi schimbului de gaze precum şi a deteriorării funcţiei miocardice, mijloacele standard (ergometrice) sunt mai puţin revelatorii decât percepţia efortului după 6 minute de plimbare.

NB

1) **Suspiciunea malignizării** se va verifica curent prin bronhoscopie şi biopsie, la nevoie CT, angiografie.
2) **Studiul tulburărilor de somn** prin metode specifice (polisomnografie) se poate impune în insuficienţa respiratorie severă.

1.5. Încadrarea cazului (stadializarea BPOC)

Evaluarea stării pacientului permite încadrarea stadială şi adecvarea terapeuticii conform acestei încadrări

Consensul naţional realizat în 1998, în acord cu recomandările OMS, stipulează următoarea stadializare:

Stadiul I (forma uşoară, cu simptomatologie permanentă)

- dispnee gr. 0-1
- VEMSa > 60% din VEMSt
- Gazometrie – normală
- Capacitate de efort – păstrată
- Calitatea vieţii – puţin influenţată (↓)

Stadiul II (forma moderată)

- dispnee gr 2-3 ± wheezing
- VEMSa = 40-60%
- Gazometrie – hipoxemie moderată
- Capacitate de efort – redusă
- Calitatea vieţii – influenţată (↓↓)+ consum semnificativ de medicamente

Stadiul III (forma severă)

- dispnee gr 4-5
- VEMSa < 40%VEMSt
- Gazometrie – hipoxemie severă ± hipercarbie
- Incapacitate de efort
- Calitatea vieţii – sever afectată (↓↓↓)+ consum mare de medicamente

Scanned with OKEN Scanner

2. MIJLOACE TERAPEUTICE

2.1. Evitarea factorilor climatici defavorabili şi ameliorarea condiţiilor de microclimat ambiental

- evitarea frigului şi umezelii, a trecerii bruşte de la cald la rece, a ingestiei de lichide reci după efort;
- schimbarea locului de muncă sau igienizarea acestuia (dacă acesta presupune variaţii mari de temperatură, expunere la frig, umezeală, mucegai, pulberi, gaze, scame);
- salubrizarea locuinţei sau schimbarea acesteia.

Aceste măsuri implică atât pacientul cât şi anturajul deoarece presupun:

- suspendarea fumatului (inclusiv şi fumatul pasiv aproape la fel de periculos)
- renunţarea la utilizarea de aerosoli casnici (care pot produce bronhiolospasm şi la normali): fixativ, deodorante, insecticid-spray.

2.2. Sevrajul tabagic

2.2.1. Justificare: Ar constitui strategia terapeutică cea mai benefică - practic cheia de boltă a acesteia – fiind totodată unica intervenţie capabilă de a frâna declinul anual al funcţiei pulmonare (van Herwaarden, 1995 pe baza Lung Health Study care a urmărit efectul pe 5 ani după sevraj). Cu cât este aplicat mai precoce, cu atât este mai eficient, dar rămâne util inclusiv în stadiile severe.

Reamintim că, epidemiologic, fumatul este principalul factor de risc în BPOC (implicat în 80-90% cazuri); peste 15% dintre fumători fac BPOC (conform American Thoracic Society).

2.2.2. Dificultăţi

- *Capacitatea tutunului de a da dependenţă este extrem de ridicată* în special datorită nicotinei ceea ce îl clasează în rândul drogurilor dure ca dependenţă şi dificultate de sevraj.
- *Majoritatea medicilor au o pregătire precară în domeniul sevrajului tabagic* (inclusiv cei ce sunt specializaţi în domenii pentru care tabagismul constituie un factor major de risc precum patologia cardio-vasculară, oncologia, pneumologia); ei lasă lucrurile la simpla voinţă şi capacitate a bolnavului, deşi există în multe facultăţi de medicină un învăţământ specific care conferă Diplome de competenţă în tabacologie; există de asemenea Centre

Scanned with OKEN Scanner

spitaliceşti specializate în tabacologie (Thomas, 1999).

- *Sevrajul tabagic necesită o strategie de tip combatere a dependenţei de droguri*, cu specialişti în domeniu, cu clinici specializate în sevraj şi servicii de consiliere psihologică care să promoveze programe educative şi comportamentale specifice; este necesar deci un *Program naţional de prevenire şi combatere a fumatului* ceea ce presupune conştientizarea pericolului la nivel guvernamental, finanţarea în consecinţă, implicarea mass-media, crearea unui cadru organizatoric eficient, folosirea unor mijloace auxiliare complexe psihologice, comportamentale şi farmacologice.
- Chiar în condiţiile unei strategii comunitare şi individuale complexe şi corect aplicate, rata abstinenţei nu depăşeşte 25-40% la 6-12 luni (obişnuit < 25%) şi 22% la 5 ani, ceea ce presupune posibile tentative repetate.
- Dependenţa nicotinică datorată eliberării de endorfine şi catecholamine impune terapie psihologică şi comportamentală asociată precum şi proceduri substitutive farmacologice.
- Pentru a fi credibili, medicii trebuie să renunţe ei înşişi la fumat.

2.2.3. Schimbarea percepţiei sociale a fumatului

Constituie premiza unui Program Naţional eficient şi impune:

- mediatizarea convingătoare a efectelor nocive ale fumatului;
- protecţia nefumătorilor în zonele publice;
- reglementarea publicităţii şi inserarea obligatorie pe fiecare pachet a unui avertisment privind consecinţele dăunătoare ale fumatului;
- creşterea preţului de vânzare a ţigaretelor (prin taxe) – eficiente în special la adolescenţii fără venituri proprii (venitul obţinut din taxe poate fi direcţionat spre finanţarea programelor antitabac);
- implicarea activă a medicilor, familiei, cadrelor didactice, mass-media şi diverselor asociaţii în programele comunitare antitabagism.

2.2.4. Strategia

2.2.4.1. Stadiul de iniţiere

a) Etapa preparatorie

Constă în :

- explicarea cu răbdare atât a efectelor şi riscurilor fumatului, a consecinţelor nefaste ale acestuia, cât şi a beneficiilor sevrajului

Scanned with OKEN Scanner

(ambele atât în general, cât şi în situaţia concretă a pacientului)

- informarea pacientului privind:
  - eventuala necesitate a unor tentative repetate de sevraj precum şi asupra riscului de supraevaluare a capacităţii de control după realizarea abstinenţei (o singură ţigară poate compromite întregul efort);
  - efectele adverse ale abstinenţei: 1) iritabilitate sau astenie, depresie, somnolenţă; 2) expectoraţia se elimină mai greu iar fumatul o facilitează (începând din a 3-a săptămână de abstinenţă); 3) tendinţa de îngrăşare (iritabilitatea provocată de abstinenţă, absenţa gesturilor rituale împinge la ronţăire-grignotage de substituţie şi chiar bulimie)
  - efectele benefice imediate
  - ameliorarea halenei (mai puţin mirositoare)
  - ameliorarea percepţiei gustative
  - eventuala posibilitate de aplicare a unor programe de psihoterapie comportamentală individuale sau de grup vizând:
  - autocontrolul comportamental
  - comportamente alternative
  - controlul stimulativ (pentru a nu asocia fumatul cu aspecte favorabile sociale sau de mediu

  - Informare privind existenţa unor organizaţii de intraajutorare sau grupuri de suport comunitar (inclusiv hot-lines)

2.2.4.2 Etapa efectivă

Întreruperea fumatului se poate face *BRUSC* (cel mai eficient) sau gradat (cu reducerea consumului, dar rareori conducând la abandon definitiv).

1. Stadiul de urmărire precoce

Contacte telefonice iniţial la 2-3 zile, apoi rărite progresiv la 1-2 săptămâni.

2. Stadiul de monitorizare ulterioară

Contacte telefonice bilunare *dublate* de *controale* clinice la 2 luni cu determinarea nicotinei urinare, sanguine şi salivare pentru obiectivarea abstinenţei.

3. Stadiul de consolidare permanentă

Controale clinice şi paraclinice pentru verificarea eficienţei asupra funcţiilor respiratorie şi cardiacă precum şi asupra calităţii vieţii.

Scanned with OKEN Scanner

2.2.5. Măsuri medicale de ajutor

2.2.5.1. Facilitarea expectoraţiei

Eliminarea mai dificilă a expectoraţiei (începând cu a 3-a săptămână de abstinenţă) se combate prin aport crescut zilnic de lichide + administrare de fluidifiante.

2.2.5.2 Prevenirea şi combaterea efectelor abstinenţei

Sindromul de abstinenţă la nicotină se instalează precoce (chiar din prima săptămână şi constă din:

- anxietate, iritabilitate, accese de furie
- tulburări de concentrare, oboseală, depresie
- tulburări de somn
- palpitaţii.

Medicaţia recomandată:

Clonidina = α_2 - blocant adrenergic: creşte toleranţa la sevraj (scade dorinţa de a fuma), atenuând sindromul de abstinenţă şi crescând şansele de succes: *per os* 100-150 mcg la 12 h sau *transdermic* (patch) = 200 mcg/zi

Buspirona = blocant serotoninergic, cu efecte asemănătoare: 5 mgx2-3/zi, putând creşte doza progresiv (la fiecare 5 zile) până la max 45 mg/zi (de obicei 30 mg/zi).

2.2.5.3. Proceduri substitutive de aport nicotinic

a) **Nicotina** *per os*:

Gumă de mestecat (fiecare bucată conţinând 2 sau 4 mg nicotină aromatizată cu mentol, fără zahăr); se mestecă lent (mn.30'), pacientul folosind-o atunci când simte necesitatea imperioasă de fumat; nicotinemia creşte lent (nu brusc ca la ţigară);

Doza maximă: 60 mg/zi

Durata administrării: 6-12 luni (la 3 luni se va începe diminuarea gradată a dozei).

Efecte adverse:

- gust neplăcut,
- hipersalivaţie,
- edem lingual ± ulceraţii aftoase,
- iritaţie faringiana,
- tulburări digestive,

Scanned with OKEN Scanner

- dependență

Contraindicații:

1) absolute: AVC, IMA, angor instabil, aritmii cardiace severe;

2) relative: angor stabil, insuficiență circulatorie cerebrală, HTA, diabet zaharat, ulcer activ.

b) **Nicotina** *sublingual*: tabletele determină o creștere rapidă a nicotinemiei (ca și țigara), dar eficiența este mai modestă.

c) ***Transdermic:*** timbrele (patch-urile) autocolante TTS (transdermal therapeutic systems) au eficiență sporită (mai ales timbrele L-R cu efect de 24 h), deoarece previn hiponicotinemia matinală (responsabilă de apetitul imperios pentru țigară la trezire, adică în momentul critic al zilei; majoritatea fumătorilor aprind prima țigară în primele 30' după trezire).

Mod de administrare: se începe cu un patch de 14 mg în medie (21 mg la marii fumători), reducând treptat la 2-4 săptămâni la 50% dimensiunea timbrului (1 cm^2 = 0,7 mg nicotina).

Reacții adverse particulare

- reacții cutanate la locul de aplicare (eritem pruriginos) impunând schimbarea locului de aplicare la fiecare 3-4 zile;
- cefalee, amețeli, tulburări de somn (somnolență sau insomnie)
- mialgii pseudogripale
- palpitații, variații ale tensiunii arteriale

Contraindicații - aceleași ca la administrarea orală

Avantaje: nu are efecte digestive (inclusiv gustul neplăcut)

NB: efortul crește notabil nicotinemia (hiperemia favorizând trecerea în sânge).

Spray nazal

Mod de administrare: 500 mcg/doza (dublând doza la nevoie prin aplicare în fiecare nară), fără a depăși 2 aplicații pe oră (max 32 mg/zi) x 8 săptămâni după care se reduce progresiv (durata maximă = 3 luni).

Efecte secundare particulare: iritație și sângerări locale (nazale), lăcrimare, strănut.

Eficiența: efect imediat favorabil (crește brusc nicotinemia- ca și țigara), dar durata de acțiune fiind redusă, eficiența este modestă.

Antagoniștii nicotinei: mecamilamina (ganglioplegic) și β blocantele (cu risc de bronhiolospasm) nu au convins.

Scanned with OKEN Scanner

2.2.7 Justificarea substituenților nicotinici

- dublează șansele sevrajului pe termen lung la 1 an (Sylagy et al, 1994), fără a depăși 25% eficiență generală;
- VEMS crește ușor timp de câțiva ani, apoi regresează în același ritm ca și la nefumători (rata de declin = 25-30 ml/an în loc de >50 ml la fumători)
- tusea și expectorația diminuă notabil după câteva luni (dar sputa este mai vâscoasă impunând fluidifiante;
- diminuă rata de progresie a dispneei;
- scade riscul mortalității.

NB

1) Deși obținerea abstinenței constituie un incontestabil succes, doar persistența pe termen lung (>12 luni) este de bun augur.
2) Rezistența la sevraj este adesea mai mare (paradoxal aparent) la bolnavi decât la persoanele sănătoase, deși primii sunt mai motivați (16-17% la 1 an la pacienți față de 40-50% la persoanele sănătoase), probabil datorită profilului psihologic particular - mai fragil - al bolnavilor cronici (anxioși, deprimați, cu probleme de inserție socială (Hirsch, 1993).

2.2.7 Mijloace auxiliare

- Hipnoza
- Acupunctura (neatestată de EBM)
- Antidepresive: Bupropiona = unicul antidepresiv ce stimulează noradrenalina (celelalte nu sunt utile); în plus ar stimula secreția de dopamină în nucleul accumbens, proces implicat în dependența de nicotină; doza = 100-300 mg/zi; se poate asocia cu nicotina TTS.

2.3. ARSENALUL MEDICAMENTOS

2.3.1. Medicația bronhodilatatoare

Nu există dovezi că bronhodilatatoarele ar încetini deteriorarea pe termen lung a funcției pulmonare (Rees, 1995, Anthonisen et al., 1994).

Deși obstrucția bronșiolară este în cea mai mare parte fixă și ireversibilă, majoritatea pacienților au o reversibilitate parțială dar modestă la β-agoniști administrați inhalator. Un răspuns bun la β2 - agoniști ar constitui premiza unui minim declin anual al VEMS și o maximă supraviețuire la 5 ani.

Spirometria, înainte și după administrarea unui bronhodilatator, este obligatorie pentru a aprecia recuperabilitatea bronhioloobstrucției, dar lipsa de răspuns la un bronhiolodilatator în administrare acută nu

Scanned with OKEN Scanner

exclude răspunsul la un alt bronhiolodilatator sau la administrarea pe termen lung (Harrisson, 1999).

În plus, ameliorarea simptomatică poate să nu fie reflectată de VEMS sau de PEF, ci de alte acțiuni precum:

- reducerea hiperinflației pulmonare (ar face respirația mai puțin dificilă și ar reduce travaliul respirator);
- ameliorarea clearance-ului mucociliar (ar facilita expectorația, i-ar crește eficiența epuratorie și ar favoriza dezobstrucția);
- ameliorarea funcției mușchilor respiratori, în special a diafragmului (ar contribui la creșterea toleranței de efort).

Alegerea medicamentului

2.3.1.1. Anticolinergicele par a se impune ca medicație de primă linie; deși sunt mai puțin prompte decât β2-adenergicele, efectul bronhodilatator ar fi superior acestora. Deși sunt agenți atropin-like (compuși cuaternari de amoniu), nu mai există reținerile din trecut (ca la atropină) deoarece, practic, aceste preparate nu cresc vâscozitatea.

Eficiența este mai mare la non-fumători și la ex-fumători, decât la fumători. Pe termen lung, nu par a influența declinul funcției pulmonare și calitatea vieții.

Preparate: ypratropium, oxitropium, flutropium, thiotropium

Modul de administrare: ypratropium 40-80 mcg la 6 h (durata de acțiune fiind intermediară între β2-agoniștii SA și β2-agoniștii LA), pe cale inhalatorie (spray presurizat cu eliberare dozată: MDI=metered dose inhaler). Preparatele mai moderne nu au demonstrat superioritate, cu excepția thiotropium care ar avea eficiență și durată de acțiune superioară.

Precauții - prudență totuși în caz de glaucom și adenom periuretral, deși riscul e mult mai mic decât la atropina.

2.3.1.2. Betaadrenergicele pot fi utilizate sub formă de preparate inhalatorii:

- **β2-agoniști SA**, ca auxiliari în exacerbări:
  Salbutamol 200 mcg/priza
  sau
  Terbutalin 500 mcg/priza
- **β2-agoniștii LA**, cu eficiență comparabilă cu a anticolinergicelor, în administrare preventivă, ca protecție antibronhioloconstricție (mai ales nocturnă):
  Salmeterol 50 mcg la 12 h (durata de protecție ≈12 h)

Scanned with OKEN Scanner

sau

Formoterol 24 mcg la 12 h

NB

1) Eficienţa ar fi probata de creşterea VEMS şi PEF matinal precum şi de ameliorarea scorurilor simptomatice diurne şi nocturne.
2) Dozele mai mari nu conferă protecţie suplimentară.
3) Combinaţia ypratropium +salbutamol este benefică (aditivă) şi creşte complianţa.
4) Calea inhalatorie este incontestabil preferabilă pentru medicaţia anticolinergică şi β2-adrenergică.
5) Utilizarea corectă a inhalatoarelor dozate este încă insuficient cunoscută şi aplicată; folosirea unor spacere mai mari (1500 ml capacitate) creşte cert eficienţa. Nebulizatoarele folosite la domiciliu (homenebulizer) constituie metode de rezervă pentru cazurile în care inhalatoarele nu au efectul scontat, dar utilizarea lor creşte preţul de cost.

2.3.1.3. Aminofilina LA (tablete)

Efecte scontate:

- reducerea hiperinflaţiei şi scăderea volumului rezidual (prin efect bronhiolodilatator);
- creşterea clearance-lui mucociliar;
- reducerea inflamaţiei cu scăderea exudaţiei plasmatice, reducerea neutrofilelor şi macrofagelor, reducerea adezivităţii bacteriene (ceea ce ar scădea numărul exacerbărilor infecţioase - Dowling, 1998);
- scăderea fatigabilităţii musculare şi creşterea forţei de contracţie (în special diafragmatice);
- scăderea presiunii arteriale pulmonare.

Se consideră că efectele mai greu cuantificabile (starea de bine) ar depăşi beneficiul efectelor cuantificabile (bronhiolodilataţia şi ameliorarea funcţiei mecanice)

Mod de administrare: per os (- 1 tb. retard la de 200 mg sau 400 mg la 12 h sau de 600-800 mg, o dată pe zi) sau intrarectal-supozitoare (administrarea parenterală fiind rezervată exclusiv exacerbărilor acute).

Este recomandabilă în special pentru controlul crizelor nocturne sau în caz de rezistenţă la anticolinergice sau/şi β2-adrenergice.

Se recomandă administrarea în doze progresive, fără a depăşi 10-15 mg/kg corp/zi (1000 mg/zi)

Scanned with OKEN Scanner

Dozarea aminofilinemiei este recomandabilă doar în caz de ineficiență sau intoleranță la doza-standard.

NB

1) Insomnia şi iritabilitatea pot apare şi la doza terapeutică, dar greţurile, vărsăturile, tahiaritmia apar exclusiv în caz de doză toxică.
2) Asocierea aminofilină (doza unică per os) + β2-adrenergic (inhalator) este benefică şi creşte complianța, bronhodilatația fiind aditivă, NU sinergică.

2.3.2. Corticoterapia

Teoretic, pe termen lung, ar trebui să fie benefică prin efectul antiinflamator:

- inhibarea sintezei citokinelor TNF-α, 1L-8
- inhibarea activării macrofagelor
- reducerea secreției de mucus etc.

Practic, există o veritabilă rezistență la efectele antiinflamatorii ale corticoterapiei în BPOC la majoritatea pacienților; doar 10-30% din pacienți ar fi ameliorați de corticoterapie, dar aceştia ar trebui considerați drept astmatici şi trataţi ca atare. Mai mult, s-a propus *definirea BPOC prin lipsa de răspuns la corticoterapia orală* (excluzând astfel astmul bronşic).

Rata de declin a VEMS nu ar fi influențată de corticoterapie orală nici în formele uşoare de BPOC (studiul Euroscope cu budesonide 800 μg/zi x 2 ani, Copenhagen Lung-Study) nici în formele avansate (ISOLDE study cu fluticasone 1000 mcg/zi), deşi s-a notat o oarecare ameliorare a calității vieții şi o reducere a numărului de exacerbări (Burge, 1999).

În schimb, efectele secundare ar fi importante (raport beneficiu/risc defavorabil), datorită pe de o parte utilizării de doze mari, iar pe de altă parte datorită vârstei avansate, inabilității şi restricțiilor dietetice ale pacienților (McEyoy & Niewoehner, 1997).

Selectarea pacienților ce beneficiază de corticoterapie ar constitui miezul problemei. S-au propus drept criterii:

- eozinofilia în spută (ar constitui un prim indiciu);
- eşecul medicației bronhodilatatorii maximale şi a măsurilor standard de drenaj bronhic;
- tratament de probă cu prednison oral 30 mg/zi x 2-4 săpt, urmat de atestarea eficienței prin spirometrie şi gazometrie.

Scanned with OKEN Scanner

Critica: - eficienţa ar fi de fapt proporţională cu reducerea VEMS la β2-agonişti în aerosoli (optim când scade cu ≥25%)
NB: Clasarea în responders şi nonresponders a cazurilor cu BPOC nu este acceptată de către toţi autorii.

2.3.3. Medicaţia mucolitică

N-acetil cisteina s-a dovedit a reduce frecvenţa şi severitatea acutizărilor (Bowan et al, 1983) şi a scădea rata declinului funcţiei pulmonare (Lundback et al, 1995) dar aceste efecte benefice ar fi mai mult consecinţa efectelor antioxidante decât a celor mucolitice. Celelalte medicamente şi-au dovedit eficienţa practic doar "in vitro", eficienţa clinică fiind iluzorie (mai ales pe termen lung).
NB Cel mai eficient mijloc de reducere a hipersecreţiei rămâne stoparea fumatului; anticolinergicele au de asemenea efect de reducere a secreţiei, iar β2-agoniştii şi aminofilina au şi efect de creştere a clearance-lui mucociliar.

Strategii propuse

- terapie orală iniţială ≤14 zile urmat de corticoizi inhalatori în caz de răspuns favorabil obiectivat (strategie BTS - Calverley 1996);
- corticoterapie inhalatorie de la început timp de 3-6 luni cu verificare a eficienţei la 6 săptămâni (strategia Tsanz van Herwarden 1996); doza recomandată: beclometazona sau budesonid, 800-1600 mcg/zi sau fluticazona (doza pe jumătate).

2.3.4. Medicaţia antiinfecţioasă

Vaccinul antipneumococic, polizaharidic, este aplicabil o singură dată în viaţă, eficienţa răspunsului imun fiind de lungă durată; vaccinarea se va repeta folosind un vaccin cu 23 tipuri de antigeni capsulari numai dacă prima dată s-a folosit un vaccin cu doar 14 tipuri de antigeni (unii autori recomandă totuşi repetarea la fiecare 5 ani).
Critica: pacienţii cu BPOC nu ar face infecţii pneumococice mai frecvent decât populaţia generală
Răspuns: aceste infecţii sunt însă mult mai grave decât în populaţia generală

Vaccinarea antigripală: în fiecare toamnă (în noiembrie) cu tipul de vaccin specific anului în curs, se utilizează în spitale (la vârstnici).

Scanned with OKEN Scanner

Chimioterapia profilactică (sulfametoxidiazina 1 g/zi sau cotrimoxazol 2 cp/zi) sau **antibioterapia profilactică** (doxiciclina 100 mg/zi sau ampicilina 1 g/zi) se utilizează fie 10 zile/lună în sezonul rece, fie în administrare continuă (în UK), fără a fi fost demonstrată clar o încetinire a deteriorării funcției respiratorii sau o reducere a incidenței ori a severității exacerbărilor infecțioase; în cazurile severe, cu infecții recurente, rămâne recomandabilă (American Thoracic Society). La primele semne de acutizare, administrarea medicației antiinfecțioase este însă imperativă; la fel, administrarea de *bronhovaxom* (amestec de produşi bacterieni ce stimulează macrofagele) ar reduce severitatea exacerbării.

Amantadina se recomandă la persoanele neimunizate în timpul epidemiilor sau chiar după declanşarea gripei (în primele 48 ore). Cu viză profilactică se administrează câte 100 mg/zi per os timp de 6 săptămâni sau după vaccinarea antigripală timp de 2-3 săptămâni; la vârstnici > 65 ani, doza se reduce la 50% (1 tb de 100 mg la 2 zile x 2-3 săpt.).

2.4. OXIGENOTERAPIA CRONICĂ

Constituie indiscutabil cel mai important progres în domeniu, realizat în ultimii ani.

2.4.1. Efecte scontate

- creşterea difuziunii tisulare a O_2 cu reducerea consecutivă a secreției de eritropoetină şi deci reducerea poliglobuliei;
- reducerea arteriolo - constricției pulmonare hipoxice, deci scăderea hipertensiunii arteriale pulmonare, a rezistenței vasculare pulmonare şi a suprasolicitării VD;
- reducerea dispneei, creşterea capacității de efort fizic şi intelectual, deci ameliorarea calității vieții;
- reducerea episoadelor severe nocturne de desaturație;
- reducerea mortalității (cu 50%/an! conform Wiedermann &Matthay, 1989)

NB Reducerea Ht consecutiv ameliorării cronice a gazometriei constituie un excelent marker prognostic.

2.4.2 Sisteme de furnizare a O_2

1) Cilindri cu gaz comprimat (O_2 100%) dotați cu debitmetre, capabili de a furniza flux de O_2 de 2 l sau 4 l/min; dezavantaje: dificil de manipulat (voluminoşi şi grei), dar încă cei mai utilizați.

Scanned with OKEN Scanner

2) **Cilindri cu O_2 lichid:** mult mai uşori, mai comod de manipulat; capabili de a furniza O_2 cu un debit de 2 l/min x 14 h (capacitate ≈ 3l); dezavantaj: preţ de cost ridicat; sunt recomandabili în special în cursul deplasărilor.
3) **Extractoare de O_2** (dispozitive ce concentrează O_2 din aer prin reţinerea azotului cu ajutorul unui filtru de zeolit la trecerea aerului atmosferic (propulsat de un compresor); sunt cele mai convenabile şi mai economice sisteme.

2.4.3. Oxigenoterapia la domiciliu

Momentul iniţierii: când pacientul este stabil clinic, după minim 3 săptămâni de terapie optimă, timp în care se vor face minim 2 dozări gazometrice.

Indicaţii absolute

- hipoxemie severă persistentă (PaO_2 < 55 mmHg sau SaO2 <88%) după rezolvarea episodului de acutizare;
- hipoxemie mai puţin severă (PaO_2 = 55-60 mmHg) dar asociată cu edeme periferice, accentuarea nocturnă a hipoxemiei, Ht>55%, VEMS <1500 ml, $PaCO_2$ >45mmHg;
- hipoxemie severă de efort (PaO2 <40mmHg) cu creşterea patentă a toleranţei la efort postoxigenoterapie (Matthay 1992, UK Guidelines).

Indicaţii opţionale

- hipoxemie moderată diurnă în condiţii de repaus (PaO_2≥60mmHg, SaO_2≥90%), dar cu accentuare marcată în cursul somnului sau la efort (PaO_2 < 55mmHg, SaO_2 <88%). (Snyders, 1998).
- hipoxemie PaO_2=55-60 mmHg fără edeme periferice sau/şi $PaCO_2$ >45mmHg.

Contraindicaţie absolută

Pacienţii care continuă să fumeze (fumatul poate fi catastrofal prin risc de explozie!)

Mod de administrare

- O_2 2 l/minut x minimum 14 h/zi (long term, low dose oxygen-therapy) în insuficienţa respiratorie cronică;
- O_2 4-6/minut x maximum 30 min pentru ameliorarea temporară a simptomelor (short-burst oxygenotherapy = scurtă rafală de oxigenoterapie).

Scanned with OKEN Scanner

2.4.4. Oxigenoterapia ambulatorie

Indicaţii

- desaturare documentată de >4% (Sa O_2<90°) la efort standard de mers (standard 6' walking test), cu eficienţă probată la acelaşi test a oxigenoterapiei (cilindri portabili capabili de a furniza O_2 cu debit de 2 l/min x 2h);
- pacienţi cu limitare severă a efortului indiferent de gradul de desaturare în O_2.

NB În cursul zborului cu avioane moderne de călători, deşi acestea sunt presurizate, se recomandă aport suplimentar de O2 în caz de hipercapnee, anemie (Ht <30%), cardiopatie ischemică sau insuficienţă circulatorie cerebrală coexistentă. Se foloseşte exclusiv sursa de alimentare cu O2 a avionului (sursele personale sunt prohibite).

2.5. CORECŢIA TULBURĂRILOR CIRCULATORII

Poliglobulia (secundară hipoxemiei), **acidoza** şi **staza** favorizează fenomene de microagregare, leziuni endoteliale şi microtromboze, deci un veritabil sindrom de coagulare intravasculară la nivel pulmonar.

Deşi nevalidate prin studii care să ateste ameliorarea hemodinamicii, mecanicii ventilatorii sau schimburilor gazoase sunt utilizate:

2.5.1. Sângerarea (flebopuncţia) recomandabilă la Ht > 55%, câte 300-400 ml la 2-3 zile până la normalizarea Ht, iar apoi câte o sângerare la 4-6 săptămâni (nu se recomandă a se practica prea des, căci stimulează eritropoeza). Pacienţii remarcă ameliorarea capacităţii de efort şi reducerea senzaţiei de cefalee, de "cap greu". Obiectiv, se ameliorează fluxul sanguin cerebral.

2.5.2. Heparinoterapia (cure de 21 zile) ar fi de asemenea o terapie auxiliară benefică în aceleaşi situaţii.

2.6. REABILITAREA PULMONARĂ

Trebuie să constituie obiectul unui program complex, bine motivat şi monitorizat pentru a asigura complianţa pacientului, de regulă mai greu de obţinut în absenţa unor efecte imediate, spectaculare.

Scanned with OKEN Scanner

2.6.1. Programul educațional

Combinând practicile individuale cu cele de grup, acesta poate constitui cheia succesului, deoarece vizează:

- tehnica autoadministrării corecte a medicamentelor (în special cele inhalatorii)
- aspectele dietetice
- sevrajul tabagic
- tehnicile de drenaj
- reeducarea respiratorie
- exerciții ale întregului corp

Optim, pacientul trebuie să beneficieze în acest scop nu numai de ajutor medical specializat, ci şi de asistență psiho-socială calificată (psihoterapeut, asistent social), precum şi de concursul grupurilor de suport comunitar.

2.6.2. Corecția dietetică

- **Aportul de lichide** trebuie să asigure o hidratare optimă, crescând aportul lichidian în cazul secrețiilor hipervâscoase şi reducându-l în cazul secrețiilor ultrafluide.
- **Corectarea dezechilibrelor nutriționale**
  - **Obezitatea** constituie un serios handicap prin perturbarea mecanicii ventilatorii care poate fi atât de importantă încât să provoace prin ea însăşi hipoxie marcată, HTA pulmonară şi hipertrofie ventriculară dreaptă.
  - **Deficitul nutrițional** este la fel de nociv, căci alterează forța muşchilor respiratori, capacitatea de efort crescând totodată susceptibilitatea la infecții. Corecția acestui deficit scade fatigabilitatea şi dispneea şi creşte performanța musculară; 25% dintre pacienții ambulatori şi 50% dintre cei spitalizați au malnutriție proteocalorică.

2.6.3. Tehnicile de mobilizare a sputei

1. **Drenajul postural** este recomandabil în caz de tuse epuizantă, ineficientă, fiind mai frecvent utilizat în cursul episoadelor de acutizare.
2. **Tusea dirijată:** secusă unică repetată sau tuse în cascadă, după un inspir profund.
3. **Tusea asistată:** inspir lent, profund urmat inițial de expir cu glota închisă, apoi cu glota deschisă, ajutat de mici tapotări pe spate pentru a ajuta desprinderea expectorației.

Scanned with OKEN Scanner

Ambele tehnici urmăresc evitarea acceselor violente, epuizante de tuse.

4. Percuția (cu frecvența de 5-10 Hz) și **vibrațiile** (10-25 Hz) ar fi mai eficiente în caz de colabare anormală a căilor; acestea din urmă pot fi aplicate fie la nivel parietal, pe torace (manual sau mecanic), fie direct prin fluxul aerian (unde sinusoide sau jet ventilator cu presiune intermitent pozitivă).

Eficiența pe termen lung este relativ modestă, exceptând cazurile de bronșită hipersecretantă (>30 ml/zi) Aprecierea optimă se face prin măsurarea radioizotopică a clearance-ului mucociliar.

2.6.4. Reeducarea respiratorie

Disfuncția ventilatorie obstructivă determină creșterea travaliului ventilator inspirator (prin rezistență), expir incomplet cu hiperinflație, reducerea complianței și elasticității pulmonare, situare și geometrie defavorabilă a diafragmei.

Exercițiile respiratorii fundamentale

- expirul cu buzele pensate (pursed lips= gura pungă) pentru a crește presiunea expiratorie, evitându-se colapsul bronhiolar de la sfârșitul expirului;
- respirația diafragmatică cu expir activ (ceea ce pune diafragmul într-o poziție mai avantajoasă, permițând creșterea volumului curent);
- respirația abdomino-diafragmatică cu volum curent mare și frecvență joasă (ventilația dirijată).

Aceste exerciții ar ameliora distribuția și ar facilita schimburile gazoase, deși cu prețul creșterii travaliului ventilator.

Exerciții de antrenament a mușchilor respiratori

Disfuncția ventilatorie obstructivă cu distensie toracică consecutivă alterează coordonarea, sincronizarea, forța și eficiența mușchilor respiratori, determinând în timp hipotrofia acestora.

Au fost propuse 3 tipuri de exerciții:

- hiperventilație isocapnică (realizând cca 60% din ventilația maximă actuală);
- respirație contra unei sarcini inspiratorii rezistive (nereglabile);
- respirație contra unei sarcini inspiratorii elastice reglabile.

În timp, aceste exerciții ar determina creșterea forței și randamentului musculaturii respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

2.6.5. *Reantrenamentul musculaturii generale*

Musculatura pacienților cu BPOC este subdevoltată consecutiv sedentarismului prelungit, de aceea oboseala la efort este superioară insuficienței respiratorii; în consecință, va fi benefic antrenamentul fizic al musculaturii întregului corp.

Beneficii scontate:

- ameliorarea coordonării globale cu reducerea consumului de oxigen și a ventilației maxime necesare;
- ameliorarea coordonării musculaturii respiratorii cu scăderea travaliului ventilator
- ameliorarea scorurilor psihologice.

NB Beneficiul este mai important la pacienții cu deficit funcțional mai redus.

Tehnici

- exerciții ce pun în joc membrele inferioare (covor rulant, bicicletă ergometrică);
- exerciții ce pun în joc membrele superioare;
- exerciții combinate, cu ajutorul unor dispozitive de antrenament sau prin natație.

NB Aceste exerciții, chiar dacă nu determină ameliorarea măsurabilă a funcțiilor pulmonare, determină creșterea toleranței la efort și a senzației de confort (well-being).

2.6.6. *Terapia ocupațională*

Vizează prevenirea și combaterea psihozei de inactivitate prin ergoterapie, majoritatea pacienților prezentând anxietate sau stări depresive legate de reducerea capacității de muncă, scăderea performanței intelectuale și reducerea potenței sexuale, dublate de senzația inutilității sociale și de pierderea încrederii în sine.

Includerea în programe ce combină psihoterapia individuală și de grup și terapia ocupațională, suportul familiei, anturajului și medicului, asociind la nevoie anxiolitice și antidepresive (în doze prudente și supravegheat) ajută la depășirea crizei.

2.7. *Proceduri terapeutice de rezervă*

În caz de eșec al măsurilor prezentate și de invaliditate avansată s-au mai încercat:

Scanned with OKEN Scanner

A. **Ventilaţia periodică cu presiune negativă** (8 h/zi x 2 zile consecutiv) ar determina creşterea forţei musculare şi ameliorarea schimburilor respiratorii. Ar fi mai eficientă la hipercapnici. Pacienţii cu dificultăţi de sincronizare (tendinţa de a se lupta cu dispozitivul) ar avea prognostic mai rezervat şi tendinţă crescută la sleep-apnee.

B. **Bulectomia chirurgicală** este recomandată la pacienţii cu bule de emfizem gigante, sub presiune, ce comprimă parenchimul restant; eficienţa la distanţă este încă neclară. **Bulectomia prin toracoscopie + laser**, mai recent introdusă, este în curs de evaluare.

C. **Chirurgia de reducere a volumului pulmonar** tentează ameliorarea reculului elastic (elastic recoil) prin rezecţia de zone multiple de pulmon hiperdestins; s-ar ameliora distribuţia (dezechilibrul ventilaţie - perfuzie) şi motilitatea diafragmatică, dar ameliorarea calităţii vieţii ar depăşi beneficiul ventilator; metoda, cu 5% mortalitate operatorie, este în curs de evaluare.

D. **Rezecţia bilaterală a corpusculului carotidian** ar ameliora dispneea prin scăderea sensibilităţii centrilor respiratori la hipoxemie-hipercapnie, cu reducerea consecutivă a travaliului ventilator.

E. **Transplantul pulmonar,** intervenţie dificilă, efectuată sub circulaţie extracorporeală, este rezervată cazurilor cu hipertensiune arterială pulmonară severă la tineri (sub 50 ani); pe termen lung, în afara problemelor imunologice, bronşiolita obliterantă post-grefă limitează succesul. Intervenţiile economice (transplantul unui unic pulmon) par a avea succes superior transplantului cord-pulmoni (morbi-mortalitate perioperatorie şi tardivă mai reduse). Indicaţia de elecţie ar fi deficitul de α1-antitripsină.

2.8. DIRECŢII TERAPEUTICE NOI

2.8.1. Terapia genică în deficitul de α_1-antitripsină se conturează a fi tratamentul radical al acestui defect; administrarea cronică de α_1-antitripsină umană recombinantă ar frâna declinul funcţional al pulmonului la pacienţii nefumători.

2.8.2. Agenţii antioxidanţi vizează protecţia tractului respirator contra acţiunii toxice a poluanţilor atmosferici, cu efecte biochimice şi celulare oxidante, generatoare de reacţii inflamatorii şi leziuni celulare (SO_2, N_2O, ozon, fum de tutun). Sistemul de apărare tisular antioxidant se bazează în special pe antioxidanţi enzimatici (superoxid dismutaza,

Scanned with OKEN Scanner

catalaza, sistemul glutationului), dar exista şi antioxidante neenzimatice precum cisteina, metionina, vitamina E, vitamina C, carotenul.

Strategia antioxidantă (Powet et al, 1993) vizează:

- reducerea oxidanţilor exogeni din aerul atmosferic (prin reducerea poluanţilor industriali şi combaterea fumatului);
- reducerea oxidanţilor generaţi de celulele inflamatorii (PMN, macrofage alveolare) prin corticoterapie antiinflamatorie;
- administrarea de agenţi farmacologici (eficienţa în curs de evaluare):
  - NAC (N-acetil cisteina) cu dublu rol (scavenger al oxidanţilor şi precursor al glutationului)
  - dimetiluree (scavenger de radicali oxigenaţi liberi, dar citotoxic)
  - desferoxamina (de asemenea citotoxică)
  - allopurinol
  - tobramicină
  - terapie genică (modularea expresiei genelor ce codează antioxidanţii fiziologici) - în curs de elaborare

2.8.3. Antiproteazele

În mod normal, la nivel alveolar, sunt continuu eliberate şi rapid inactivate de către α_1-antitripsină mici cantităţi de proteaze; în caz de dezechilibru (proteaze excedentare prin hiperactivitatea PMN sau deficit de α_1-antitripsină prin producţie insuficientă sau inactivare de către radicalii oxigenaţi liber, se produce alterarea elastinei prin acţiunea excesivă a elastazei.

Pentru a restabili echilibrul proteaze-antiproteaze, s-au încercat:

- **tamoxifen** pentru a creşte sinteza hepatică de α_1-antitripsină umană purificată;
- **antitripsină umană** recombinantă (i.v. sau inhalator în mucoviscidoză);
- **antielastază** (sintetizată de epiteliul respirator)

Toate au eficienţa încă neclară în frânarea dezvoltării emfizemului (consecutiv deficitului de α_1-antitripsină atestat prin electroforeză sau prin dozări specifice).

Terapia genetică prin inserarea genei absente a sintezei de α_1-antitripsină în celulele deficitare ale epiteliului respirator cu ajutorul unui adenovirus vector constituie însă o perspectivă terapeutică fascinantă.

Scanned with OKEN Scanner

3. STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul trebuie diferențiat în funcție de severitate, conform consensurilor realizate în ultimii ani:

3.1. Forma ușoară cu simptome permanente

Elemente diagnostice

- dispnee absentă sau grad I (prezentă la urcarea a 2-3 etaje ori la alergare pe teren plat comparativ cu persoane de aceeași vârstă);
- teste ventilatorii: VEMSa > 60% VEMSt
- gazometrie: normală;
- capacitate de efort: păstrată;
- calitatea vieții: bună.

Conduită

- la nevoie (în caz de acces bronhospastic): anticolinergice sau combinație anticolinergic -$\beta_2$adrenergic, câte 2 pufuri la nevoie (max 8/zi);
- aminofilină - retard doar la cei ce nu acceptă folosirea inhalatoarelor sau nu le pot folosi eficient.

3.2. Forma medie cu simptome permanente

Elemente diagnostice

- dispnee gr. II-III (la mers pe teren plat în comparație cu persoane de aceeași vârstă sau chiar în ritm proprii);
- VEMSa = 40-60% VEMSt;
- hipoxemie moderată;
- capacitate de efort redusă;
- calitatea vieții afectată + consum semnificativ de medicamente;

Conduita

- anticolinergice (ypratropium 40 mcg/doză, câte două doze la nevoie) sau β2 adrenergice (salbutamol 100 mcg/doză, câte 2 doze la 6-8 h - max 12 doze/zi) cu efect mai prompt sau în combinație, inhalator
- aminofilina retard 200-400 mg la 12 h sau β2 adrenergic LA (salmeterol 50 mcg la 12 h) cu efect preventiv (mai ales al crizelor nocturne)
- mucolitice (acetilcisteina) la nevoie.

Scanned with OKEN Scanner

3.3. *Forma severă*

Elemente de diagnostic

- dispnee gr. IV - V (la activităţi minime de autoîngrijire – spălat, îmbrăcat - sau la repaus);
- VEMSa <40% VEMSt;
- hipoxemie severă + hipercapnie;
- incapacitate de efort;
- calitatea vieţii sever afectate + consum mare de medicamente.

Conduita

- anticolinergice sau/şi β2 adrenergice SA la nevoie;
- β2 adrenergice LA (salmeterol 2 doze la 12 h);
- aminofilină i.v. (conc. sanguină 10 μg/ml) la nevoie, urmat de aminofilină LA per os (max 1000 mg/zi);
- metilprednisolon 50-100 mg sau HHC 200 mg la 6-8 h la nevoie, urmat fie de corticoizi topici (beclometazona sau budesonid 800-1600 mcg/zi), fie de prednison 0,5-1 mg /kgcorp per os, în doza regresivă (pentru scurtă durată - max 14 zile)
- mucolitice (când sputa e vâscoasă);
- antibiotice (când sputa e purulentă sau în caz de febră);
- oxigenoterapie conică;
- program complex de reabilitare.

Medicamente contraindicate:

- bronhoplegice (opiacee, anxiolitice, antidepresive, hipnotice)
- bronhospastice (efedrină, β-blocante, β2 adrenergice neselective care stimulează α-receptori;
- hipertensive ale micii circulaţii (fenitoină, nitrofurantoin, busulfan).

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie:

1. Aubier M. Bases physiopatologiques du traitment des BPCO - Rev. Mal. Resp, 1993, 10:2 (71-78).
2. Barnes P.J. Managing chronic obstructive pulmonary disease; Ed. Science Press, London, 1999.
3. Banner A. S:Theophylinne: should we discard an old friend, Lancet, 1994,343-8898 (618).
4. Beers M.H & Berkow R (editors). The Merck manual of diagnosis and therapy. 17th Edition Westpoint, 1999.
5. Britton J, Jarvis M.J. Bupropion: a new treatment for smokers - BMJ 2000, 321:65-66.
6. Carré P.C, Léophonte P. Place des traitements antiinfectieux dans la prise en charge des BPOC: Rev Mal Resp, 1993, 10:2, 105-113.
7. Diot P, Lemarié E. Bases rationnelles de la prescription des aérosols en pneumologie. Rev.Med.Tours 1993, 27:3 (65-68)
8. Fauci A.S, Braun Wald E, Isselbacher, K.I, Wilson J.D, Martin J.B, Kaper D.L. Hauser S.L, Longo D.L. Harrison's principles of internal medicine, 14th edition.
9. Hirsch A. Le sevrage tabagique. Rev.Mal.Resp., 1993, 10:2 (171-173).
10. Lusuardi M, Capelli A, Carli S, Spada E.L., Spinazzi A, Donner C.F. Local airways immune modifications induced by oral bacterial extracts in chronic bronchitis, Chest, 103:6 (1783-1791).
11. Matthay R.A. Chronic airway disease in Cecil Textbook of Medicine, W.B.Saunders Co, 20th Edition, Philadelphia, 1992.
12. Mihaltan F, Ulmeanu R. Locul actual al teofilinelor in strategia terapeutica a bolilor pulmonare obstructive, Romania UpDate, 1997, 3:3.
13. Murray J.F, Nadel J.A. Textbook of Respiratory Medecine, 2nd edition, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1993.
14. Polu J.M, Chabot F, Wallaert B. Mucomodificateurs, antioxidants et antiproteases. Rev.Med. Resp, 1993, 10:2, 87-100.
15. Popescu Florica, Popescu F.D. Farmacoterapia BPOC-actualităţi; Ed SITECH, Craiova, 1997.
16. Quéneau P, Bouvenot P. Manual de therapeutique médicale Ed. Masson, Paris, 1991.
17. Stoicescu P., Duţu şt. Basca N, Păun D. Consens national privind BPOC, Boehringen Ingelheim, 1999.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VI
Corticoizii în BPOC – principii generale

Corticosteroizii reprezintă astăzi "piatra de temelie" a tratamentului în astmul bronşic, maladie de cauză inflamatorie. Deşi locul şi mecanismele de acţiune a corticosteroizilor nu sunt complet cunoscute, efectul favorabil al acestora în astm este cel mai probabil datorat acţiunii lor antiinflamatoare.

Bronhopatia cronică obstructivă şi astmul bronşic prezintă puncte comune, ambele fiind maladii cu substrat inflamator important şi manifestându-se printr-un sindrom obstructiv. Ele sunt însă privite ca două maladii distincte deşi uneori, în practică, diferenţierea lor poate fi dificilă.

Prognosticul bolnavilor cu BPOC este strâns legat de funcţia lor pulmonară (VEMS) şi de viteza de declin a acesteia[1]. Acest lucru este valabil şi pentru astm. Viteza de declin a VEMS-ului este corelată cu fumatul[13]; singura intervenţie care permite o diminuare a declinului funcţiei respiratorii în BPOC este oprirea intoxicaţiei tabagice[2,3]. In astm tratamentul cu corticosteroizi inhalaţi permite controlul simptomelor şi evitarea degradării funcţiei pulmonare în timp[4].

Din aceste motive, terapiile utilizate în tratamentul astmului au fost aplicate şi pacienţilor cu BPOC. Corticoterapia nu constituie o excepţie. Efectele benefice pe termen lung al acesteia la pacienţii cu BPOC nu au fost încă demonstrate cu certitudine deşi în anumite ţări proporţii de până la 50% din aceşti pacienţi primesc corticosteroizi inhalaţi [5,6].

Scopul nostru este să facem o trecere în revistă a datelor privind utilitatea terapiei cu corticosteroizi în BPOC.

Structura inflamaţiei în BPOC

În BPOC modificările patologice se întâlnesc la nivelul bronhiei proximale, căilor aeriene mici (bronhiole) şi în parenchimul pulmonar. La nivel epitelial întâlnim o metaplazie scuamoasă, o creştere a numărului de celule mucoase ("Goblet cell") precum şi o creştere a numărului şi volumului glandelor submucoase[7]. Aceste modificări

Scanned with OKEN Scanner

epiteliale sunt datorate atât efectelor "poluanților" (fum de țigară, poluanți atmosferici etc.) precum și efectelor generate de celulele inflamatorii. Structura celulelor inflamatorii din mucoasă este diferită de cea din astm. Întâlnim astfel un număr crescut de neutrofile precum și de limfocite care însă sunt de tip CD_8 și nu CD_4 ca în astm. Cu toate că eozinofilele pot fi prezente la pacienții cu BPOC, în special în timpul exacerbărilor, acestea nu sunt activate și nu degranulează.[7,8] Modificările întâlnite la nivelul bronhiolelor sunt asemănătoare celor descrise mai sus. Datele privind inflamația și modificările de la acest nivel sunt mai puțin numeroase din cauza dificultății de a obține probe bioptice. Aceste modificări se găsesc la fumători tineri care nu au încă anomalii spirometrice.[9]

La nivelul parenchimului pulmonar expresia histologică a BPOC este emfizemul care rezultă printr-o distrugere și dilatare definitivă a spațiilor aeriene distal de bronhiolele terminale.

Existența unui răspuns favorabil la un tratament cu corticosteroizi pare să fie legată mai mult de "caracteristicile astmatice" ale inflamației[10] decât de cele de "tip BPOC".[11,12]

Efectul corticosteroizilor la acești pacienți este însă discutat. Unii autori nu găsesc nici o ameliorare a indicilor inflamatori la pacienții cu BPOC[11,25] iar alți autori găsesc totuși o reducere a inflamației cu neutrofile de la nivelul mucoasei.[18]

Utilizarea corticosteroizilor în BPOC

Având în vedere beneficiul potențial al administrării corticosteroizilor la pacienții cu BPOC aceștia au fost utilizați pe scara largă încă de acum 50 de ani. Ei au fost utilizați atât în decursul exacerbărilor cât și la pacienți în stare stabilă.

Exacerbările acute ale BPOC

Administrarea de corticosteroizi sistemici în timpul exacerbărilor acute face parte astăzi din tratamentul "standard". Astfel, studiile clinice au arătat că administrarea de corticoizi pe cale orală sau intravenoasă determină o ameliorare mai precoce a VEMS-ului,[14,15,16,17] o ameliorare a gazelor de sânge,[15] un număr mai mare de succese terapeutice[15,16] și o diminuare a duratei spitalizării.[17]

Datele din toate aceste studii arată că beneficiile obținute în urma administrării de corticosteroizi survin precoce în primele zile de tratament. Prelungirea administrării peste 2 săptămâni nu aduce nici un

Scanned with OKEN Scanner

beneficiu.[16,19] Datele actuale susţin deci utilizarea curentă a corticosteroizilor orali în doze de 30-60 mg/zi echivalent de prednison (sau 0,5-1mg/kg corp) timp de cel mult două săptămâni. Administrarea pe cale orală pare să fie la fel de eficientă ca pe cale intravenoasă.
Administrarea corticosteroizilor orali în cură scurtă pare să aibă efecte adverse relativ limitate (hiperglicemie).[16] In schimb, prelungirea tratamentului pe durate mai lungi poate aduce complicaţii semnificative şi este un factor care limitează utilitatea administrării la pacienţii cu BPOC în afara exacerbărilor acute.

Corticosteroizii orali în afara exacerbărilor acute

Un procent de 5-10% din pacienţii cu BPOC primesc un tratament cronic cu corticosteroizi orali fără ca însă astăzi efectul benefic al acestui tratament să fie demonstrat. Obiectivul tratamentului corticosteroid oral la aceşti pacienţi este obţinerea unei ameliorări imediate a funcţiei respiratorii precum şi eventual o diminuare a vitezei de degradare a acesteia.

Majoritatea studiilor disponibile sunt studii pe termen scurt care analizează efectul asupra ameliorării immediate a VEMS-ului. Procentul pacienţilor care "răspund" la administrarea de corticoizi variază între 0-50%. Aceste studii includ însă un număr variabil de pacienţi cu astm în ciuda eforturilor de a elimina acest tip de pacienţi. De altfel, rezultatele arată că pacienţii care beneficiază cel mai mult de administrarea de corticosteroizi sunt pacienţi care au o reversibilitate importantă a obstrucţiei bronşice,[20-22,30] o eozinofilie sanguină sau în spută[23,24] sau sunt atopici[22] adică au caracteristicile evidente ale unui astmatic.

Callahan într-o meta-analiză a studiilor disponibile în 1991 arată că aproximativ 10% din pacienţii cu BPOC răspund printr-o creştere semnificativă a VEMS la administrarea de corticosteroizi orali.[26]
Acest tip de pacienţi sunt caracterizaţi ca pacienţi ce "răspund la steroizi" şi ar putea eventual beneficia de un tratament pe termen lung. Totuşi, având în vedere complicaţiile frecvente ale acestei terapii,[16,27] raportul risc/beneficiu nu este în favoarea unui tratament de durată.[28]
Diferenţierea pacienţilor în pacienţi ce "răspund la steroizi" şi "nu răspund la steroizi" este probabil artificială. Astfel, într-o analiză recentă a 472 de pacienţi inclusi în studiul ISOLDE, administrarea de corticosteroizi orali aduce o ameliorare medie de 80 ml a VEMS-ului. Aproximativ 20% din pacienţi au avut o ameliorare de peste 200 ml. Analiza distribuţiei acestor pacienţi arată că ei reprezintă partea superioară a unei distribuţii normale şi nu o populaţie distinctă.[29]

Scanned with OKEN Scanner

Efectele corticoizilor inhalați

Spre deosebire de corticoizii sistemici utilizarea celor inhalați pune mai puține probleme privind efectele secundare. Această relativă "securitate" a contribuit la extinderea utilizării acestor droguri în BPOC. Totuşi, până astăzi, nu au fost demonstrate efecte benefice majore ale acestui tratament.

Corticosteroizii inhalați par să fie mai puțin potenți decât cei orali. Astfel, doar aproximativ 50% din pacienții care au un răspuns pozitiv (ameliorare a VEMS) sub corticoizi orali îşi păstrează acest răspuns şi sub corticoizi inhalați.[20,31] În mod surprinzător însă răspunsul bronhodilatator maxim pare să survină mai rapid (în medie după 9,5 zile) sub terapie inhalată decât sub terapie orală (in medie după 12 zile).[32]

Primele studii disponibile au fost studii pe termen scurt şi care în general au inclus un număr redus de pacienți. Ele au pus în evidență beneficii modeste asupra dispneei sau tusei[33,34], ameliorarea VEMS-ului[20,31,32,34,35,36,44,46], diminuarea consumului de β_2 agonişti[35]. Alți autori nu găsesc însă nici un beneficiu.[45,13]

Studiile pe termen lung arată rezultate similare: o ameliorare uşoară a VEMS-ului în primele luni de tratament[37,38,40], o diminuare a numărului de exacerbări[38], diminuarea simptomelor respiratorii[37,39], o tendință spre scăderea vitezei de declin a funcției respiratorii.[41,42,43] O meta-analiză cuprinzând 95 de pacienți din 3 studii precedente[38,39,42] confirmă efectul pozitiv dar modest asupra degradării VEMS-ului în timp la pacienți care primesc doze ridicate (800-1500 µg de beclometazonă pe zi).[47] De asemenea o analiză a evoluției pacienților în perioada de observare inițială din studiul ISOLDE, arată că oprirea unei corticoterapii inhalatorii la pacienții cu BPOC poate favoriza apariția de exacerbări acute.[54]

Aceste rezultate încurajatoare necesitau însă studii complementare deoarece studiile inițiale prezentau un număr de neajunsuri: număr mic de pacienți, posibilitatea ca pacienți astmatici să fi fost incluşi sau rezultatele pozitive nu reprezentau decât obiective secundare ale studiilor.[48]

Cinci studii randomizate au studiat prospectiv pe un număr mare de pacienți efectele unui tratament prin corticoizi inhalați pe diferite grupuri de populații.

Primul studiu a pornit de la o supraveghere epidemiologică (Copenhagen City Heart Study) şi a selecționat prospectiv pacienți cu un raport VEMS/CV < 70%.[49] Pacienții care aveau un răspuns bronhodilatator (mai mare de 15%) la administrarea de terbutalină sau

Scanned with OKEN Scanner

prednisolon au fost excluşi. Gradul de afectare a funcţiei respiratorii la aceşti pacienţi era modest (VEMS –ul fiind în medie 86% din valorile teoretice). Pacienţii au fost urmăriţi timp de 36 de luni. Un total de 290 de pacienţi au fost incluşi în studiu din care 203 pacienţi au terminat studiul. Acest studiu nu a arătat nici o diferenţă privind rata de scădere a VEMS-ului în timp, ea fiind similară la pacienţii sub corticoizi inhalaţi şi cei sub placebo. Aceste rezultate sunt găsite indiferent de sex sau expunerea la tabac şi nu susţin utilizarea de corticoizi inhalaţi la pacienţii cu o BPOC uşoară.

Studiul EUROSCOP a inclus 1277 pacienţi din care 912 au putut termina studiul.[50] Toţi pacienţii incluşi erau fumători şi aveau un VEMS mediu de 77% din valoarea teoretică. Rezultatele acestui studiu arată că tratamentul cu 800 µg de budesonid zilnic a produs o ameliorare iniţială modestă a VEMS-ului în primele 6 luni, fenomen mai evident la pacienţii care aveau o intoxicaţie tabagică mai redusă (mai puţin de 36 pachete ani). Rata de degradare a VEMS-ului era însă similară în cele două grupuri. Informaţiile cele mai interesante provin însă din analiza efectelor adverse. Acest studiu arată că nu există efecte adverse majore (fracturi osoase, scăderea densităţii osoase, cataractă, diabet, miopatie sau hipertensiune arterială) generate de doze modeste de corticosteroizi. Însă administrarea de corticosteroizi inhalaţi creşte numărul cazurilor de candidoză orofaringiană şi de disfonie precum şi fragilitatea tegumentară.

Al treilea studiu a randomizat 281 de pacienţi sub fluticasonă 1000 µg/zi sau placebo, timp de 6 luni.[51] Studiul include pacienţi severi cu un VEMS mediu de 55% din valoarea teoretică, jumătate din ei fiind fumători activi. Acest studiu obţine rezultatele cele mai promiţătoare. Variabila principală urmărită (numărul de exacerbări) diminua dar fără să atingă o semnificaţie statistică ($p = 0,06$). Se constată însă o diminuare semnificativă a gravităţii acestora. Observăm şi o ameliorare a VEMS-ului deşi durata supravegherii este prea scurtă pentru a analiza efectul asupra degradării funcţiei pulmonare. Aceste rezultate sunt compatibile cu cele din studiul EUROSCOP. Tratamentul cu corticoizi pare să diminue semnificativ tusea şi volumul expectoraţiilor. Nu există însă nici un efect asupra dispneei sau asupra utilizării medicaţiei bronhodilatatoare. Tratamentul activ ameliorează şi distanţa parcursă la testul de 6 minute (pacienţii sub fluticasonă având o ameliorare medie a distanţei parcurse de 27 metri faţă de 8 metri la cei sub placebo). Semnificaţia clinică a acestei ameliorări modeste este însă discutabilă. Acest studiu arată însă că valorile cortisolului seric sunt semnificativ mai scăzute la pacienţii sub fluticasonă decât la cei sub placebo, deşi rămân în general în limite normale. Aceste constatări demonstrează faptul că

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul inhalator cu un corticosteroid puternic poate eventual avea efecte sistemice în ciuda utilizării unui corticosteroid cu un indice terapeutic ridicat. Durata de supraveghere a pacienţilor din acest studiu a fost scurtă şi nu a arătat alte efecte secundare.

Studiul ISOLDE a inclus pacienţii cei mai severi având în medie 50% din valoarea prezisă.[52] El a inclus în total 751 de pacienţi, jumătate din ei sub fluticasonă 1000 µg/zi şi jumătate sub placebo. Aproape jumătate din fiecare grup erau fumători. Durata de supraveghere a fost de 3 ani. Principala variabilă urmărită a fost declinul anual al VEMS. Rezultatele arată un declin mai redus al pacienţilor sub fluticasonă decât al celor sub placebo, deşi nu este statistic semnificativ. În schimb, pacienţii care primesc un tratament activ au avut cu 25% mai puţine exacerbări decât cei sub placebo.

Ultimul studiu care a analizat declinul VEMS-ului este Lung Health Study II desfăşurat în USA.[19] El a cuprins 1116 pacienţi cu un BPOC moderat care au primit fie 1200 µg de triamcinolon/zi fie un placebo pentru o perioadă de 3-3,5 ani. Rezultatele acestui studiu nu sunt încă disponibile. Ele vor fi probabil comunicate la Congresul ATS din mai 2000.

În concluzie, datele actuale susţin existenţa unui efect pozitiv a corticosteroizilor inhalaţi la pacienţii cu BPOC, variabilele ameliorate fiind în special o scădere a numărului de exacerbări şi a gravităţii acestora. Efectul asupra ameliorării spirometrice rămâne încă discutabil. Aceste efecte se observă doar la pacienţii cei mai severi şi necesită doze ridicate de corticosteroizi inhalaţi (cel puţin 800 µg/zi).[53]

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie:

1. Fletcher. The natural history of chronic bronchitis and emphysema: Oxford University Press, 1976.
2. Anthonisen NR., Connett JE., Kiley JP., Altose MD., Bailey WC., Buist S., Conway WA. Jr., Enright PL., Kanner RE., O'Hara P., Owens GR., Scanlon PD., Tashkin DP., Wise RA. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA 1994; 272(19): 1497-1505.
3. Ahluwalia JA. A smoking cessation program slowed decline in lung function. ACP J. Club 1995; 122: 41.
4. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. New Engl J Med 1995; 332: 868-75.
5. Van Andel AE., Reisner C., Menjoge SS. et al. Analysis of inhaled corticosteroid and oral theophylline use among patients with stable COPD from 1987 to 1995. Chest 1999; 115: 703-707.
6. Jackevicius C., Joyce DP., Kesten S. et al. Prehospitalization inhaled corticosteroid use in patients with COPD or asthma. Chest 1997; 111: 296-302.
7. Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. Thorax 1998; 53: 129-130.
8. O'Byrne PM., Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: S41-S66.
9. Saetta M., Finkelstein R., Cosio MG. Morphological and cellular basis for airflow limitation in smokers. Eur Respir J 1994; 7: 1505-1515.
10. Chanez P., Vignola AM., O'Shaugnessy T., Enander I., Li D., Jeffery PK., Bousquet J. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1529-1534.
11. Keatings VM., Jatakanon A., Worsdell YM., Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 542-548.
12. Llewellyn-Jones CG., Harris TA., Stockley RA. Effect of fluticasone propionate on sputum of patients with chronic bronchitis and emphysema. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 616-621.
13. Engel T., Heinig JH., Madsen O., Hansen M., Weeke ER. A comparison of airway responsiveness in smokers with chronic

Scanned with OKEN Scanner

therapy on measures of airway inflammation in adult smokers. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: A126.
26. Callahan CM., Dittus RS., Katz BP., Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. Ann Int. Med. 1991; 114(3): 216-23.
27. Wiest PM., Flanigan T., Salata RA., Shlaes DM. et al. Serious infectious complications of corticosteroid therapy for COPD. Chest 1989; 95: 1180-4.
28. Jones SR. Meta-analysis: Short-course oral corticosteroid improve lung functinn in 10% of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Int. Med. 1991; 114: 80.
29. Burge PS., Calverley PMA., Daniels JE. The acute effects of oral prednisolone in patients with COPD in the ISOLDE trial: responders and non-responders? Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: A126.
30. Van Schayck CP., Dompeling E., Molema J., van Grunsven PM., Folgering H., van Weel C. Which COPD patients benefit most from long-term inhaled corticosteroids? Am J Respir Crit Care Med 1995; 151(4): A467.
31. Shim CS., Williams MH. Aerosol beclomethasone in patients with steroid-responsive chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 1985; 78(4): 655-8.
32. Weir DC., Robertson AS., Gove RI., Burge PS. Time course of response to oral and inhaled corticosteroids in non-asthmatic chronic airflow obstruction. Thorax 1990; 45(2): 118-21.
33. Auffarth B., Postma DS., de Monchy JGR., van der Mark ThW., Boorsma M., Koeter GH. Effects of inhaled budesonide on spirometric values, reversibility, airway responsiveness, and cough threshold in smokers with chronic obstructive lung disease. Thorax 1991; 46; 372-377.
34. Weir DC., Burge PS. Effects of high dose inhaled beclomethasone dipropionate, 750 ug and 1500 ug twice daily, and 40 mg per day oral prednisolone on lung function, symptoms, and bronchial hyperresponsiveness in patients with non-asthmatic chronic airflow obstruction. Thorax 1993; 48: 309-316.
35. Weiner P., Weiner M., Azgad Y., Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. Chest 1995; 108(6): 1568-1571.
36. Thompson AB., Mueller MB., Heires AJ., Bohling TL., Daughton D., Yancey SW., Sykes RS., Rennard SI. Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 389-395.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VII
Corticoterapia inhalatorie în astmul bronşic

"Corticosteroizii inhalatori reprezintă agenţii farmacologici cei mai puternici disponibili la ora actuală pentru tratamentul de fond al Astmului Bronşic" (P.J.Barnes 1993)

Această afirmaţie a inaugurat practic deschiderea un nou "curent terapeutic" în tratamentului de fond pe cale inhalatorie. Mai mult, "Consensul de la Bethesda" elaborat cu un an înainte oferea un cadru adecvat, un instrument care să permită medicului să stabilească un tratament optim al astmului bronşic.

Produsele existente în acel moment pe piaţa framaceutică s-au bucurat de un viu interes atât din partea cercetătorilor, interes care nu a fost deloc diminuat de apariţia unor noi derivaţi , sau a unor dispozitive performante de administrare. Aceşti compuşi au intrat şi ei în uzul clinic dar şi în serii de studii evaluatorii riguroase. Din îmbinarea acestor rezultate s-a creat o imagine de ansamblu concludentă în ceea ce priveşte rolul pe care corticoterapia inhalatorie îi are la ora actuală în tratamentul astmului bronşic.

Scopul acestei lucrări este de aceea, prezentarea elementelor relevante care trebuie să orienteze (şi să încurajeze) utilizarea corticoterapiei inhalatorii.

1. Mecanismul de acţiune locală a corticosteroizilor:

Progresele biologiei celulare şi moleculare au permis descifrarea modului de acţiune şi deci a mecanismelor patogenice pe care corticosteroizii inhalatori le interferă:

- corticosteroizii îşi exercită efectul prin legarea de receptorii glucocorticoidieni (RG) situaţi în citoplasma celulor ţintă. Studiile imunohistochimice arată că la nivelul epiteliului căilor aeriene şi al endoteliului vaselor din submucoasa bronşică aceşti receptori au un nivel maxim de exprimare.[4] Complexul hormon-receptor astfel format reglează în mod direct sau indirect

Scanned with OKEN Scanner

transcripţia anumitor gene ţintă[5,6], după legarea prealabilă pe situsuri specifice de recunoaştere a glucocorticoizilor (GRE) situate la nivelul ADN nuclear. Un exemplu tipic de reglare directă a transcripţiei genice o reprezintă inhibarea transcripţiei genei colagenazei care este stimulată de către TNFα.[7,8] Recent s-a demonstrat că corticoterapia inhalatorie inhibă expresia factorului nuclear kappa B (NF-kB), factor-pivot al inflamaţiei cronice în astm.[8]

- de asemenea, corticoterapia inhalatorie stimulează transcripţia genei receptorului β2, şi deci exprimarea acestuia la nivelul celuleor ţintă (fibre musculare netede din peretele bronşic). Astfel prin aplicare tratamentului corticosteroidian se previne fenomenul de "down regulation" (reducerea numărului de receptori β2) şi deci reducerea eficienţei acestor agenţi.

Tabelul 1 prezintă efectele corticoterapiei asupra transcripţiei genice (după P.J. Barnes adaptat).[22]

Creşterea transcripţiei următoarelor gene:

- Gena lipocortinei-1
- Gena β2- adrenoreceptorilor
- Gena pentru proteina inhibitorie a secreţiei enzimelor leucocitare
- Gena pentru antagoniştii receptorului IL-1
- Gena pentru endopeptidaza neutră.

Reducerea transcripţiei următoarelor gene

- Gena pentru cytokine
- Gena pentru nitric-oxid sintetaza inductibilă (INOS)
- Gena pentru ciclooxigenaza(COX-2)
- Gena pentru fosfolipaza A2(cPLA2)
- Gena pentru endotelină
- Gena pentru receptorul NK
- Gena pentru moleculele de adezivitate (ICAM-1, VCAM-1).

La nivel celular acţiunea corticosteroizilor inhalatori pe diferite populaţii celulare implicate în astm a fost evidenţiată prin studii histopatologice ale biopsiilor bronşice şi a lavajului bronho-alveolar (BAL).

Scanned with OKEN Scanner

Reducerea intensităţii reacţiei inflamatorii ,se va traduce prin reducerea hiperreactivităţii bronşice (HRB) faţă de histamină, efortul fizic, agoniştii colinergici, alergeni.

2. Eficienţa clinică a corticosteroizilor inhalatori

Poate fi evidenţiată prin :

- reducerea simptomatologiei şi a exacerbărilor
- amelorarea parametrilor funcţionali pulmonari
- reducerea necesităţii de β2 agonist inhalator de criză
- reducerea inflamaţiei la nivelul mucoasei bronşice evidenţiată fie histopatologic sau prin diminuarea hiperreactivităţii bronşice(HRB).[9,10,11]

Studiile clinice care pun în evidenţă cel mai bine eficacitatea clinică sunt cele de tip doză-răspuns, utilizând ca parametri simptomele şi explorările funcţionale respiratorii. Aceste studii evidenţiază diferenţe semnificative statistic între utilizarea corticoterapiei inhalatorii (indiferent de dozaj) şi placebo.

2.1 Există diferenţe clinice între diferitele tipuri de corticoterapie inhalatorie?

Studiile actuale, care au utilizat parametrii clasici enumeraţi mai sus, nu au putut stabili o ierarhie clinică pentru corticosteroizii inhalatori, deoarece în interpretarea datelor intervin numeroşi factori de *confounding* (părtinire) legaţi de design-ul studiului, modul de administrare a corticosteroizilor inhalatori (dispozitivul cu doze standardizate-pMDI-, dispozitivul cu pudră uscată), complianţa pacientului etc. şi în acest caz sunt necesare alte studii comparative care să evalueze şi alţi parametri.

2.2 Există diferenţe clinice între corticoterapia inhalatorie şi alţi agenţi terapeutici utilizaţi în astmul bronşic ?

Corticosteroizii inhalatori sunt superiori β2 agoniştilor, anticolinergicelor şi cromonelor în ceea ce priveşte efectele asupra HRB, VEMS, variabilităţii PEF, frecvenţa exacerbărilor.[9] Cu toate acestea

Scanned with OKEN Scanner

efecte pozitive suplimentare pot fi obţinute la unii pacienţi la care la corticoterapia inhalatorie se adaugă una din medicaţiile sus menţionate.

3. Momentul de introducere al corticoterapiei inhalatorii

Este dictat de prezenţa simptomatologiei zilnice sau utilizarea β2 agonistului "de criză", de mai mult de 3 ori pe săptămână. Există însă din ce în ce mai multe studii care susţin introducerea corticosteroizilor inhalatori cât mai precoce, aceasta asociindu-se cu un prognostic mai bun şi implicând utilizarea unor doze mai dense reduse de corticosteroizi. Algoritmul de administrare urmează regula "start high-go low"[5] (British Thoracic Society Guidelines for Asthma Management, 1994).

- doză de atac mai mare –2000μg- care se menţine cel puţin 3 luni
- se reduce în trepte, până la doza minimă care controlează adecvat simptomatologia şi parametrii funcţionali respiratori
- acolo unde este necesară corticoterapia orală, se recomandă introducerea simultană şi a celei inhalatorii urmând ca ulterior aceasta din urmă să reprezinte pivotul tratamentului de fond.

4. Durata tratamentului:

Fiind vorba de tratamentul de fond al unei afecţiuni cronice, o asemenea întrebare poate fi desuetă.. Dacă însă se ţine seama de raportul beneficii-efecte secundare ale utilizării corticosteroizilor inhalatori pe durate de timp mai lungi este bine de ştiut că acesta este favorabil beneficiilor dacă dozele utilizate sunt medii: 800-1200μg. Recent, un studiu randomizat, controlat, dublu orb [14] a investigat comparativ timp de 2 ani efectele introducerii precoce a corticoterapiei inhalatorii şi a terbutalinei ca medicaţii unice la pacienţii nou diagnosticaţi cu astm bronşic. S-a demonstrat că numai grupul pacienţilor care urmau tratament cu corticosteroid inhalator (budesonid) aveau parametrii funcţionali respiratori normalizaţi şi ameliorare clinică completă. Mai mult, întreruperea corticoterapiei la pacienţii acestui grup a determinat un grad de deteriorare a parametrilor, dar fără a se ajunge la nivelul pretratament.

Parametrul care se ameliorează cel mai prompt este reprezentat de simptomatologie, PEF se ameliorează treptat, iar reducerea HRB poate fi depistată după luni, sau chiar ani de la introducerea terapiei. Persistenţa infiltratului inflamator la nivelul submucoasei căilor aeriene

Scanned with OKEN Scanner

de la pacienţii cu astm bronşic uşor sau moderat în ciuda tratamentului steroidian inhalator indică necesitatea menţinerii tratamentului de fond de acest tip.[16 17 18]

5. Efecte secundare:

Este cunoscut faptul că şi corticoterapia administrată pe cale inhalatorie se asociază cu efecte secundare. (Vezi Tabel 2) Dintre acestea efectele sistemice sunt cele care la ora actuală suscită un mare interes mai ales datorită introducerii acestei medicaţii la copii, femei aflate în stadiul postmenopauzal etc.
Efectele secundare pot fi grupate în 3 categorii conform Tabelului 2.[19]

Tabel 2: Efectele secundare ale corticoterapiei inhalatorii

1. *Efectele topice:*
- Candidoza orofaringiană
- Disfonia (prin miopatie laringiană)
- Iritaţia faringolaringiană exprimată prin tuse, bronhospasm.

2. *Efecte sistemice:*
- Supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosteroidian(HHC)
- Afecatrea creşterii
- Influenţarea mecanismelor metabolismului osos
- Cataracta
- Altele(fragilitate capilară).

3. *Efecte indirecte (datorate întreruperii corticoterapiei orale)*
- Fenomene de sevraj corticosteroidian
- Recurenţa/apariţia unor afecţiuni ce răspund la tratamentul corticosteroidian.

5.1 Efectele secundare topice

Se produc ocazional şi sunt minore.[1,20] Cel mai frecvent se semnalează candidoza orofaringiană, dar prevalenţa acesteia poate fi

Scanned with OKEN Scanner

redusă prin toaleta locală după adminsitrare, prin ingestia de alimente sau prin reducerea frecvenţei de administrare a aceleaşi doze. De asemenea, se recomnadă utilizarea *spacer*-ului sau a dispozitivului cu pudră uscată în locul dispozitivelor clasice.[21]

Disfonia se consideră a fi secundară unei miopatii laringiene şi apare în principal la utilizatorii cronici sau la doze mari. Acest efect poate fi minimizat de asemenea prin utilizarea *spacer*-ului şi probabil a dispozitivelor cu pudră uscată.

Manifestările de tip iritativ (tusea, bronhospasmul) traduc mai degrabă un control suboptimal al astmului, fiind ameliorate odată cu obţinerea controlului astmului şi/sau introducerea Turbuhaler-ului® sau administrarea medicaţiei de fond pe *spacer* .

Ceea ce merită însă a fi reţinut este că administrarea de corticosteroizi pe cale inhalatorie indiferent de doze şi durată nu predispune la alte infecţii orofaringiene, bornşice sau pulmonare(inclusiv tuberculoza) şi nici nu determină atrofia mucoasei bronşice.[19]

5.2 Efectele secundare sistemice

Apariţia acestora depinde de doza administrată, parametrii farmacocinetici (amploarea primului pasaj hepatic, locurile de depozitare şi absorbţie la nivelul tubului digestiv şi plămânului) şi responsivitatea individuală.[2,3]

1) Influenţa asupra axului HHC: Producerea şi amploarea inhibării activităţii glandei corticosuprarenal din punctul de vedere al parametrilor clinic şi/sau paraclinici (ex.măsurarea nivelelor serice şi urinare de cortizol etc.) reprezintă cel mai studiat efect sistemic al utilizării lor. Totuşi nici unul din studiile efectuate utilizând corticosteroizi inhalatori nu au documentat clinic la adulţi producerea crizei adrenaliene (la copii s-au semnalat 2 cazuri).
2) Afectarea creşterii: La copil administrarea unor doze de până la 400µg/zi nu se asociază cu o inhibare semnificativă clinic a dezvoltării staturo-ponderale, în condiţiile în care doza de corticosteroizi este corect adaptată severităţii astmului (Administrarea de doze prea mari la copiii cu astm uşor se asociază cu retard staturo-ponderal semnificativ în cursul primului an de tratament). [24]
3) Metabolismul osos : Studiile biochimice efectuate au relevat modificări ale parametrilor biochimic ai metabolismului osos, fără ca aceştia să aibă relevanţă clinică. Nu există la ora actuală nici un studiu care să documenteze osteoporoza sau creşterea incidenţei

Scanned with OKEN Scanner

fracturilor la pacienţii cu tratament corticosteroidian inhalator de lungă durată.

4) Dozele de corticosteroid care influenţează minim aceşti parametri sunt la adulţi de aproximativ 800-1200μg/zi (400-500μg/zi la copil) dar desigur, trebuie avută în vedere şi susceptibilitatea individuală.[1,20]
5) Cataracta : S-au semnalat sporadic cataracte subcapsulare posterioare la persoanele în vârstă utilizatoare cronice de corticosteroizi inhalatori, dar care înainte utilizaseră corticosteroizi per os[1,20] în ceea ce priveşte efectele secundare sistemice, cea mai sigură măsură profilactică cu eficacitate certă o reprezintă în acest caz o supraveghere atentă a tratamentului corticosteroidian, cu administrarea dozelor în raport cu severitatea astmului. Introducerea *spacer*-ului influenţează parţial producerea efectelor sistemice. Acesta reduce depozitarea şi deci absorbţia la nivelul tubului digestiv, dar o creşte în schimb pe cea la nivel pulmonar.

5.3 Efecte secundare datorate opririi corticoterapiei orale

Pot apare atunci când se tentează înlocuirea acesteia, după un tratament îndelungat, cu administrarea pe cale inhalatorie. Aceste pot fi de tip insuficienţă adrenaliană, efecte de sevraj (crampe, sindrom dureros, astenie) sau pot consta în reapariţia/recurenţa unor afecţiuni care răspund la steroizi (ex rinită, eczeme, artrite, etc.). Deşi asemenea efecte au fost semnalate predominant acum 20 de ani, la introducerea tartamentului inhalator, ele se mai semnalează încă ocazional.[19]

6. Aspecte particulare ale corticoterapiei inhalatorii

6.1 Astmul bronşic şi afecţiunile nazale

- Rinita alergică: coexistă frecvent cu astmul bronşic , fiind recunoscută ca factor de risc pentru astm.[23] La pacienţii cu rinită alergică , desigur, prima măsură o reprezintă investigarea riguroasă a alergenului urmată de sevrajul adecvat. Ulterior, se introduce tratamentul antihistamininc oral sau topic care va reduce simptomele locale(prurit, rinoree, strănut). Ca tratament de fond se indică corticoterapa topică nazală, care în afara reducerii reacţiei inflamatorii s-a demonstrat că reduc HRB şi simptomatologia din astmul bronşic.

Scanned with OKEN Scanner

- Polipii nazali: pot apare în asociere cu astmul bronşic în prezenţa/absenţa alergiei la aspirină. Tratamentul medical impune de asemenea utilizarea corticosteroizilor administraţi însă pe cale orală, iniţial, mai ales dacă polipii sunt de dimensiuni mari. Ulterior, administrarea pe termen lung a corticosteroizilor topici va determina reducerea simptomatologiei locale şi a recurenţei polipilor după intervenţia chirurgicală.

6.2 Astmul bronşic şi sarcina

S-au exprimat temeri în ceea ce priveşte riscul malformativ, şi mortalitatea perinatală, la copiii proveniţi din mame astmatice, şi de aceea, s-a încercat găsirea unor factori de risc particulari pentru acest context. Studiile efectuate au arătat că femeile care au astm sever au un risc mai mare de a avea preeclampsie şi de a da naştere de copii prematuri, cu greutate redusă la naştere, sau cu creştere retardată, comparativ cu femeile sănătoase sau cu pacientele cu astm uşor.
Factorii de risc nu sunt încă în mod ferm documentaţi, dar ar putea include: medicaţia, (în special corticoterapia orală), controlul precar al astmului, factori de patogenitate comuni care determină hiperreactivitatea musculaturii bronşice, vasculare şi uterine. In ceea ce priveşte teratogenitatea corticoterapiei inhalatorii, nu există studii care să demonstreze acest efect advers.[22]

6.3 Astmul bronşic la persoanele în vârstă

Pune probleme în ceea ce priveşte complianţa faţă de medicaţia administrataă pe cale inhalatorie în general, datorită deficitelor psihice neurologice, motorii asociate vârstelor avansate. De asemenea , o atenţie mai mare trebuie acordată pacientelor aflate la postmenopauză, care prezintă un risc mai mare pentru efectele secundare (osteoporoză) datorate corticosteroizilor inhalatori.[27]

Rezistenţa la corticosteroizi

Se poate întâlni la unii pacienţi şi explică un răspuns parţial sau absent la doze mari de corticosteroizi sistemici. Durata simptomelor este mai mare, valorile matinale ale PEF (debitul expirator al vârfului) sau VEMS se măresc cu până la 15%. La fel ca şi la pacienţii cu astm bronşic

Scanned with OKEN Scanner

steroido-sensibil există variabilitatea diurnă a PEF şi răspunsul la bronhodilatator.

Dintre mecanisme sunt incriminate mai frecvent următoarele: rezistenţa familială, creşterea locală a concentraţiei de IL-2 la pacienţii cu astm sever, sindromul premenstrual, infecţiile virale, tratamentul cu β2 agonşti în exces. în acest ultim context. desigur, responsivitatea la corticoseroizi poate fi redobândită prin reducerea dozelor medicaţei de criză.[25,26] Infecţiile virale şi sindromul premenstrual reprezintă cauze tranzitorii de corticorezistenţă (pseudocorticorezistenţă), care pot fi prevenite sau tratate în mod facil, permiţând reintroducerea medicaţiei steroidiene inhalatorii.

Concluzii

1. De la introducerea lor în practica clinică corticosteroizii şi-au dovedit eficienţa clinică. La ora actuală este necesar ca această clasă să reprezinte pivotul tratamentului de fond în concordanţă desigur cu treapta de severitate. Administrarea iniţială de doze mari, ce urmează apoi a fi reduse treptat, reprezintă conduita de urmat.
2. La pacienţii în vârstă sau la copiii care trebuie să urmeze tratament de lungă durată cu cortiocsteroizi inhalatori în doze mari, se impune o evaluare annuală a parametrilor paraclinici a căror modificări ar putea semnifica instalarea efectelor adverse generale ale acestor agenţi. Dozele uzuale de până la 800-1200µg /zi la adulţI şi 400µg/zi la copii nu se asociază cu efecte secundare clinice. Efectele secundare topice nu trebuie să reprezinte uun impediment în administrarea corticoterapiei inhalatorii deoarece sunt facil prevenibile.

Cunoaşterea mecanismelor moleculare şi celulare va permite identificarea acelor compuşi steroidieni care au eficienţă topică maximă şi penetreabilitate minimă, calităţi care permit o administrare eficientă şi sigură pe termen lung.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie:

1. Barnes P J, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:S1-S26.
2. Barnes P J, Adcock I. Antiinflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacological Sciences* 1993;14:436-441.
3. Barnes PJ. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:159-168.
4. Adcock I M, Gilbey T, Gelder G M, Chung K F Barnes P J. Glucocorticoid receptor, localization in normal lung and asthmatic lung. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1996;154:771-782.
5. Gronemeyer H. Control of transcription activation by steroid hormone receptors. *FASEB J* 1992; 6: 2524-2529.
6. Truss M, Beato M. Steroid hormone receptors interaction with deoxyribonucleic acid and transcrition facotrs. *Endocr Rev* 1993 ;14: 459-479.
7. Yang Yen H F, Chambard J C, Sun LY, Smeal T, schmidt T J,
8. Drouin J, Karin M. Transcriptional interference between c-Jun and glucoocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction. *Cell* 1990;62:1205-1215.
9. Jonat C, Rahsdorf J H, Park KK, Cato A C B, Gebel S, Ponta H, Herlich P. Antitumor promotion and inflammation: down-modulation of AP-1 activity by glucocortcoid hormone. *Cell* 1990;62:1189-1204.
10. Laitinen L A, Laitinen A, Haatela T. A comparative study of the effcets of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a β2 agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomised double-blind parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:32-42.
11. Jeffrey P K, Godfrey PK, Adelroth F, Nelson A, Rogers A, Johansson S A. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;145:390-899.
12. Wilson J W, Djucanovici R, Howarth P H, Holgate S T. Inhaled corticosteroids-beclometasone dipropionate downregulates airway lymphocyte activation in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1194;149:86-90.
13. Pedersen S, Hansen R O. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:29-33.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VIII
Acutizările infecţioase în bronşita cronică

Cea mai enigmatică problemă într-o bronşită cronică rezidă cu rolul infecţiei bacteriene. Totuşi, chiar în condiţiile unui rol incert, există două aspecte unanim acceptate şi anume: 1- se pare că infecţia bacteriană nu induce BPOC, cu excepţia, poate, a acelor pacienţi cu un istoric încărcat de infecţii respiratorii în copilărie şi 2- probabil bacteriile sunt implicate în perpetuarea bolii, odată instalată şi au o importanţă maximă în producerea acutizărilor.

Bacteriile pot fi patogeni primari ai căilor aeriene inferioare sau pot invada acest teritoriu, după ce mijloacele locale de clereance antibacterian au fost lezate de o infecţie virală, iniţială.

La indivizii sănătoşi, bronşiile sunt un teritoriu practic steril. În schimb, din bronşiile bronşiticului cronic, se pot izola patogeni respiratori cu până la 82% din cazuri.

Totuşi, prezenţa bacteriilor în sputa pacienţilor cu bronşită cronică nu le conferă un mod absolut necesar cu rol patogenic, aceleaşi bacterii pot fi izolate din sputa acestor bolnavi, în perioade de stabilitate. De aceea, este dificil de a face o diferenţiere clară între colonizarea bacteriană a căilor respiratorii inferioare şi infecţia bacteriană joasă la cei cu BPOC.

În plus, faţă de rolul pe care bacteriile îl joacă în acutizările BPOC, nu lipsit de importanţă este rolul pe care colonizarea bacteriană îl joacă în menţinerea inflamaţiei epiteliului bronşic, explicată prin ipoteza "cercului vicios"; eliberarea de produşi bacterieni produc lezări ale mucoasei respiratorii care se soldează cu recrutarea în căile aeriene a celulelor inflamatorii. Aceste celule amplifică răspunsul inflamator prin elaborare de citokine, oxidanţi şi enzime proteolitice care induc leziuni mai mari ale celulelor epiteliului respirator şi ale matricei extracelulare. Aceste leziuni apărute cresc susceptibilitatea la infecţii.

Datele de bacteriologie şi de serologie au confirmat faptul că cele trei specii bacteriene cel mai frecvent implicate în acutizările bronşitei cronice sunt *streptococcus pneumoniae*, tulpinile necapsulate (netipabile) de *Haemophilus influenzae* şi *Moraxella catarrhalis*.

Scanned with OKEN Scanner

Rareori sunt izolate din aspiraţiile transtraheale ale bronşiticelor cronici bacterii anaerobe.

Mycoplasma pneumoniae nu pare să aibă mare importanţă în acutizările bronşitei cronice.

Boala pulmonară produsă de *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) poate fi asociată cu o formă subacută de bronşită în care simptomatologia poate dura săptămâni.

Şi rolul virusurilor în exacerbările bronşitei cronice a fost investigat. Virusurile cel mai frecvent implicate sunt: virusul gripal A, virusurile paragripale, coronovirusurile, rhinovirusurile. Totuşi, aproximativ 40% din cazuri de infecţii virale documentate prin serodiagnostic, nu s-au asociat cu exacerbări clinice.

Streptococcus pneumoniae

Pneumococul este un membru al microbiotei tractului respirator superior atât la adulţi cât şi la copii. Portajul de *S.pneumoniae* este mai ridicat în cursul iernii.

La pacienţii cu bronşită cronică, portajul faringian de pneumococ este mai ridicat decât la indivizii sănătoşi. La aceeaşi categorie de bolnavi apare colonizarea cu pneumococ a căilor aeriene inferioare. Colonizarea are ca suport legarea adezinelor bacteriene la receptorii glicoconjuganţi ai celulelor cu caviote. Principalul factor de patogenitate al *S.pneumoniae* este capsula polizaharidică care se conferă virulentă.

Haemophilus influenzae

Tulpinile netipabile de *H influenzae* sunt cele mai frecvente izolate din sputa bolnavilor cu bronşita cronică. Această bacterie are habitat normal cu nasofaringe, atât la copil cât şi la adult. Şi hemofilul colonizează căile aeriene inferioare ale bronşiticului cronic. Mecanismele de adeziune şi colonizare ale *H.influenzae* nu sunt pe deplin cunoscute. Se pare că această bacterie aderă la mucusul prezent în lumenul căilor aeriene, aderare care ar putea preceda legarea bacteriei la celulele epiteliale bronşice.

H.influenzae - eliberează lipooligozaharide (component al membranei externe) care deprimă mişcarea cililor şi induce leziuni ale cel. epiteliale bronşice, lipooligozaharidul este o endotoxină şi un mediator proinflamator puternic, cu implicaţii importante în patogenia inflamaţiei cronice a mucoasei bronşice în BPOC.

Scanned with OKEN Scanner

Moraxella catarrhalis

Catarrhalis este un membru al microbiotei normale a orofaringelui şi mulţi ani a fost considerată drept un contaminant al sputoculturilor.

Totuşi, dovezi serologice şi bacteriologice acumulate de-a lungul anilor, indică *Moraxella catarrhalis* ca pe un patogen al tractului respirator inferior la bolnavii cu bronşită cronică.

În final, următoarele afirmaţii pot fi făcute despre relaţiile dintre agenţii cauzali şi episoadele infecţioase cu bronşită cronică:
la aproximativ ½ dintre pacienţii cu bronşită cronică apare colonizarea căilor aeriene inferioare cu tulpini necapsulate de *H.influenzae* şi pneumococ. Din punct de vedere microbiologic este dificil de a implica una din aceste specii drept cauze a unei infecţii acute însă, în mod obişnuit, clinicianul atribuie acutizările acestor specii bacteriene şi selecţia antibioticelor este făcută pe această bază. Aşa cum s-a mai specificat şi *Moraxella catarrhalis* este frecvent implicată.

Alte specii bacteriene sunt arareori cauza acutizărilor în BPOC.

Infecţia cu *M.pneumoniae* poate fi sporadic responsabilă de acutizări.

Virusurile sunt cauze frecvente de infecţii acute, dar acestea nu întotdeauna au şi răsunet clinic.

Adeseori, argumentarea cauzei microbiene a unei acutizări este dificilă.

Tratamentul cu antibiotice

Utilizarea antibioticelor în tratamentul bronşitei cronice vizează două aspecte: profilactic şi curativ al exacerbărilor acute infecţioase. Scopurile antibioterapiei în această boală sunt: amendarea acutizării survenite, prevenirea acutizărilor ulterioare şi stoparea sau încetinirea degradării funcţiei respiratorii.
Indubitabil, antibioticele nu influenţează pozitiv degradarea funcţiei respiratorii la bolnavul cu bronşită cronică. În ceea ce priveşte profilaxia, eficienţa ei este disputată. Majoritatea autorilor acceptă beneficiul profilaxiei doar pentru pacienţi atent selecţionaţi, dintre aceia la care numărul acutizărilor este de 4 sau mai multe pe an.

Alegerea unui antibiotic trebuie să ţină seama de caracteristici multiple şi anume: spectrul de activitate, farmacocinetica şi

Scanned with OKEN Scanner

farmacodinamica în corelaţie cu focarul inflamator, toleranţa pacienţilor, dozare, cost. Prin această prismă, în bronşita cronică acutizată sunt recomandabile 3 clase de antibiotice: β lactaminele - în principal amoxicilină protejată de inhibitori de β lactamaze, macrolidele şi fluorochinolonele (grepafloxacină, moxifloxacină).

β lactaminele, în special cele protejate de inhibitori de β lactamaza acoperă 85-95% din spectrul etiologiei al acutizărilor în bronşita cronică. În tractusul respirator au o concentraţie egală cu cea serică şi nu se concentrează intracelular. Eliminarea lor este rapidă, ceea ce presupune cel puţin două administrări. Sunt antibiotice "concentraţie-dependente"; de aceea parametrul care defineşte eficacitatea lor clinică este "timpul deasupra CMI". Acesta măsoară perioada de timp în care concentraţia serică de antibiotic liber depăşeşte concentraţia minimă inhibitorie (CMI) pentru un anumit patogen. Se exprimă fie ca procentaj din intervalul dintre două doze succesive fie ca procentaj din 24 h.

Un timp deasupra CMI ≥40%, aşa cum are combinaţia amoxicilină plus acid clavulanic este o garanţie a eficienţei clinice. β lactaminele nu sunt active pe *M.pneumoniae* şi *Chlamydia pneumoniae.*

Macrolidele şi azitromicina (unicul reprezentant al clasei azalide), au nivele serice scăzute, prin concentrare preferenţială intracelulară. Au timp de îmjumătăţire prelungit şi efect post antibiotic lung, ceea ce permite administrarea lor în doză unică. Eritromicina este capabilă să inhibe chemotaxia neutrofilelor iar la astmatici se pare că reduce hiperreactivitatea bronşică. Însă rezistenţa *S.pneumoniae* la macrolide este obişnuită şi în creştere în multe ţări. În plus macrolidele au activitate intrinsecă scăzută pe *H.influensae*, activitatea lor este deprimată de pH-ul acid al focarului infecţios, iar concentraţia lor extracelulară este scăzută ori majoritatea patogenilor respiratorii se multiplică în spaţiul extracelular.

Noile chinolone au spectru larg de acţiune (Gram pozitivi şi Gram negativi). Au activitate îmbunătăţită asupra bacteriilor Gram pozitive (stafilococi, streptococi, enterococi) şi asupra anaerobilor, în comparaţie cu ciprofloxacina. În schimb, au o activitate uşor mai scăzută decât aceasta împotriva *Pseudomanos sp* şi *Enterobacteriaceae-lor.*

Proprietăţile claselor de antibiotice folosite în tratamentul acutizărilor infecţioase în bronşita cronică sunt prezentate în tabel 1.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1: Proprietăţile antibioticelor folosite în tratamentul bronşitei cronice

	Macrolide	β lactamine	Chinolone "vechi"	Chinolone "noi"
Spectru de activitate				
Gram pozitivi	+	+	+/-	+
Gram negativi	+/-	+	+	+
Conc.intracelulară	+	-	+/-	+
Bactericidie	-	+	+	+
Acoperirea tulpinilor rezistente				
S.pneumoniae PR	+/-	+/-	+/-	+
H.influenzae AR	+/-	+	+	+
M.catarrhalis AR	+	+	+	+
Complianţă				
Doză unică	+/-	-	-	+
Toleranţă	+	+	+	+

PR = rezistent la penicilină; AR= rezistent la ampicilină

Speranţe se pun şi în clase noi de antibiotice cum sunt ketolidele şi oxazolidinonele.

Alegerea unui antibiotic din cele enumerate în faţa unui caz dat depinde de: cunoaşterea (sau nu) a etiologiei, forma clinică, patologia asociată, complianţa pacientului, vârsta (de ex. la copilul mic, chinolonele se evită pe cât posibil).

În situaţii deosebite pot fi acceptate asociaţii între antibiotice aparţinând claselor mai sus enumerate.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie:

1. Barman Balfour J.A., Wiseman L.R.: Moxifloxacin, Drug, 1999; 57(3):363-373.
2. Carbon C, Poole M.D.: The role of newer macrolides in the treatment of community - acquired respiratory tract infection. A review of experimental and clinical data. Journal of Chemotherapy, 1999,11(2): 107-118.
3. Cârstina D., Lupse M., Cucuianu I.: Tratamentul infecţiilor respiratorii acute în *Actualităţi în chimioterapia antibacteriană* eds: Nechifor M şi Diaconu E, Timpul, Iaşi, 1999: 149-165.
4. Craig W.A.: Antimicrobial resistance issues of the future. Diagnostic Microbiology and infections Disease 1996;25:213-217.
5. Diculencu D, Andrews JM, Boswell FJ, Wise R.: The post antibiotic effect of azithromycin against respiratory pathogens. Poster (F 172) accepted by 1stEuropean Congress of Chemotherapy. Glasgow May 1996.
6. Floreani A.A, Buchalter S.E., Sissou J.H., Thomson A.B., Rennard S.I.: Chronic Bronchitis in *Respiratory infections. Diagnosis and management*, 3rd ed, eds.: Pennington J.E., Raven Press 1994, 149-192.
7. Reynolds H.Y.: Chronic Bronchitis and acute infections exacerbation. *Principles and Practice of Infections Diseases*, 4th ed, eds. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R, Churchil Livingstone 1995; 608-610.
8. Vogel F: Cost benefits from improving clinical outcome. Infections in Medicine, vol 15 suppl E: 61-67.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IX
Alți agenți terapeutici

Bronşita cronică se caracterizează printr-o secreţie crescută de mucus. Hipertrofia glandelor mucoase şi creşterea numărului de celule excretoare de mucus din epiteliul bronşic produce o bronhoree cu caracter permanent şi trenant. Hipersecreţia este mai importantă atunci când apare o exacerbare a bronşitei cronice, consecinţă sau nu a unui proces infecţios acut. Această secreţie de mucus în principal datorită cantităţii şi vâscozităţii, este dificil de eliminat de către pacient, staza secreţiei favorizând menţinerea infecţiei şi dispneei. Apare logică deci, folosirea unor agenţi cu efect fluidifiant, expectorant şi mucolitic la aceşti pacienţi care nu au suficientă forţă să elimine secreţiile. Tratamentul mucolitic are ca scop restabilirea constantelor rheologice ale secreţiei bronşice, ceea ce favorizează clearence-ul mucociliar şi permeabilitatea medicaţiei.

Studiile existente sugerează că agenţii mucolitici aduc un beneficiu modest la îmbunătăţirea simptomatologiei pacienţilor cu BPOC. Agenţii mucolitici pot fi utilizaţi totuşi atunci când pacienţii prezintă dificultate la eliminarea secreţiilor bronşice. Frecvenţa şi durata exacerbărilor se pare că sunt puţin influenţate de medicaţia mucolitică. De asemenea, nu s-au înregistrat diferenţe semnificative între N-acetilcisteina şi alte mucolitice. Acetilcisteina poate îmbunătăţi clearence-ul sputei şi dezobstrucţia bronşică, reduce tusea la pacienţii cu bronşită cronică. Un studiu european multicentric desfăşurat în prezent încearcă să determine dacă efectul antioxidant teoretic al N-acetilcisteinei joacă un rol în întârzierea declinului la pacienţii cu BPOC. Datele actuale sugerează că efectul antioxidant ar avea un rol în reducerea frecvenţei exacerbărilor. Tratamentul cu acetilcisteină previne colonizarea bacteriană intrabronhială, la pacienţii cu bronşită cronică, probabil ca urmare a reducerii capacităţii de aderare bacterină la epiteliul bronşic. Este posibil ca în urma tratamentului oral cu acetilcisteină să apară o reducere a colonizării cavităţii orofaringiene cu agenţi patogeni. În consecinţă scade sursa de bacterii ce vor infecta arborele bronşic.

Deşi controversată din punct de vedere al eficacităţii, medicaţia mucolitică, expectorantă şi fluidifiantă este frecvent folosită în practica

Scanned with OKEN Scanner

clinică. Utilizarea acestei medicații adjuvante în timpul exacerbărilor BPOC-ului conferă pacientului o îmbunătățire a simptomatologiei și probabil o scurtare a perioadei de spitalizare. Îmbunătățirea eliminării secrețiilor bronșice se obține cu:

I. Hidratarea corectă, preferabil per os. Nu s-a putut dovedi că efectul substanțelor mucolitice este mai bun decât menținerea hidratării organismului.

II. Secretoliticele – acționează direct asupra secrețiilor bronșice și le fluidifică. În această clasă de medicamente sunt cuprinse substanțele mucolitice, enzimele proteolitice, agenții tensioactivi.

1) N-acetilcisteina, etil-cisteina. Se pot administra administrată per os sau în aerosoli (asociat cu bronhodilatatoare). Mucoliticele sunt agenți reducători care rup punțile disulfidice dintre două funcții thiol. În consecință se distrug forțele de coeziune intra și intermoleculare ceea ce duce la scăderea vâscozității. Fluidifierea prea rapidă a secrețiilor determină inundarea bronșiilor la bolnavii care nu expectorează.

2) Ambroxolul (Mucosolvan), bromhexinul (Bisolvon) sunt derivați alcaloizi și au acțiune mucoregulatoare. Se administrează sub formă de picaturi sau tablete. Bromhexinul are proprietăți mucolitice prin intermediul enzimelor lizozomale cu activitate crescută la suprafața mucoasei. Ambroxolul are proprietăți secretagoge asupra surfactantului (cu proprietăți antibacteriene) și proprietăți antioxidante.

3) Enzimele proteolitice cum ar fi tripsina sau chimiotripsina se administrează sub formă de aerosoli și acționează prin fluidifierea secrețiilor vâscoase din exacerbarile BPOC-ului. Au acțiune iritantă asupra mucoasei bronșice. Acțiunea lor constă în liza puroiului, a materialului necrotic și a ADN-ului care contribuie la creșterea vâscozității mucusului și împiedică expectorația.

4) Agenți tensioactivi și hidratanți ai secrețiilor: tiloxapolul – are acțiune expectorantă slabă.

III. Expectorantele. În afara secreției, expectorantele au rol și în stimularea motilității ciliare și favorizează peristaltica bronșică, având ca efect o îmbunătățire în eliminarea secrețiilor. Aceste substanțe au o eficacitate relativ redusă, pot produce o iritație usoară asupra mucoasei gastrice.

Scanned with OKEN Scanner

IV. Expectorante orale sunt: glicerolgaiacolat, gaiafenezina, soluţie de iodură de potasiu. Sunt substanţe care acţionează prin creşterea cantităţii de secreţii şi fluidifierea lor. Pot contribui la calmarea tusei prin atenuarea iritaţiei zonelor reflexogene endobronşice.

V. Fizioterapia şi drenajul postural sunt adjuvante importante alături de medicaţia mucolitică. Dacă tusea este ineficientă sau dacă accesele de tuse sunt obositoare, drenajul postural este o metodă adiţională bună.

VI. Imunoregulatoarele. Un studiu privind tratamentul imunostimulator a demonstrat o reducere a severităţii exacerbărilor. Totuşi, în lipsa unor dovezi concludente acest tratament nu este actualmente recomandat.
Administrarea orală de lizate bacteriene, care stimulează apărarea imună locală, este utilizată deja în ţări din sudul Europei.

VII. Antitusivele administrate atunci când tusea este iritativă, oboseşte bolnavul, împiedică somnul, favorizează bronhospasmul dar nu sunt recomandate în tratamentul de fond al BPOC-ului. Acţionează în principal, prin deprimarea reflexului de tuse la nivel central. Codeina (derivat metilat al morfinei) este antitusivul cel mai folosit, deprimă respiraţia şi usucă secreţiile bronşice. Alte antitusive: opiul şi morfina, noscapina, clofedanolul.

VIII. Vasodilatatoarele. Datele clinice disponibile contraindică oxidul nitric în terapia BPOC.

IX. Stimulantele respiratorii. Administrarea de almitrină a relevat o îmbunătăţire a oxigenării, mai redusă decât în administrarea de oxigen. Studiile clinice nu au evidenţiat o îmbunătăţire a calităţii vieţii şi nu recomandă utilizarea regulată a acestei medicaţii.

X. Nu există studii suficiente care să ateste utilizarea nedocromilului, a leucotrienelor şi a metodelor alternative (plante medicinale, acupunctura, homeopatia).

Deşi fără a avea o eficacitate importantă, mucoliticele şi expectorantele sunt utilizate în medicaţia bolnavului cu BPOC, în special în perioadele de exacerbare. Sunt necesare noi studii pentru evaluarea efectului pe termen lung al acestor agenţi terapeutici.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul X
Consideraţii generale în relaţia fumat – BPOC

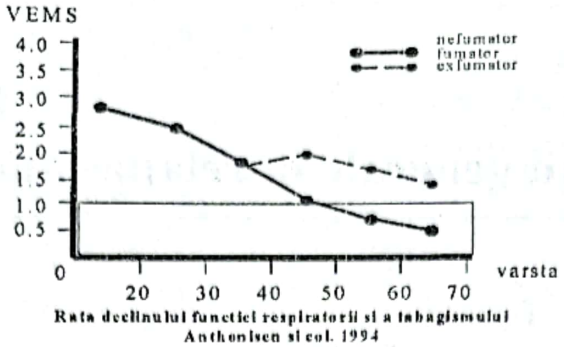
O recapitulare a datelor publicate în literatura britanică şi americană de specialitate, din anii `90, relevă un risc mai mare de boli datorate fumatului pentru persoanele care încep să fumeze regulat din adolescenţă; aproximativ o jumătate dintre adolescenţii care continuă să fumeze regulat vor fi eventual ucişi de tutun (s-a aproximat un procent de 25% pentru deces la vârstă înaintată şi alte 25% pentru deces la vârstă mijlocie). Persoanele care decedează la vârsta mijlocie (35-69 de ani) din cauza tutunului pierd din speranţa de viaţă a nefumătorilor aproximativ 20 de ani.

S-a estimat de asemenea că tutunul este de departe cea mai importantă cauză de deces pe plan naţional, la nefumători mortalitatea prin cancer descrescând lent, iar mortalitatea totală descrescând rapid.

R. Peto şi col. (1996) au scos în evidenţă faptul că majoritatea persoanelor care au decedat din cauza tutunului nu au fumat excesiv, dar o mare parte dintre ei au început să fumeze la o vârstă fragedă/adolescenţă. Un alt adevăr este că întreruperea fumatului dă rezultate. Încetarea fumatului înaintea apariţiei cancerului sau a altor afecţiuni grave, chiar la vârsta mijlocie, înlătură majoritatea riscurilor tardive de deces cauzat de fumat, iar beneficiile întreruperii fumatului la vârste tinere sunt chiar mai mari.

Una dintre afecţiunile grave respiratorii pentru care cel mai important factor de risc este reprezentat de fumul de tutun, este bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC). Proporţional cu vârsta de debut a fumatului, cu statusul de fumător şi în funcţie de numărul de pachete/an, tabagismul accelerează declinul anual al VEMS şi creşte frecvenţa simptomelor respiratorii, determinând o creştere a mortalităţii prin BPOC. (vezi fig. 1)

Scanned with OKEN Scanner



Rata declinului funcției respiratorii și a tabagismului
Anthonisen și col. 1994

Fig. 1

Studii unanim acceptate relevă că, dintre formele de tabagism, fumul de țigarete este cel mai dăunator, comparativ cu fumul de pipă sau de trabuc.

Asocierea dintre fumat şi BPOC determină o creştere progresivă a dispneei şi a altor simptome respiratorii, contribuie la declinul ireversibil al VEMS, ducând în final la o deteriorare progresivă a sanătății.

S-a observat (Carlos si col. 2001) că pacienții cu BPOC care continuă să fumeze prezintă anumite particularități. Dintre acestea amintim: consum tabagic este mai crescut față de alte categorii de pacienți, dependența nicotinică este severă.

Cel mai adesea sunt bărbați care au un nivel educațional scăzut şi marea majoritate nu au încercat niciodată să renunțe la fumat. Aceştia necesită ajutor medical calificat.

La aceşti pacienți s-a constatat o concentrație crescută de CO în aerul exhalat. Nivelul CO este folosit ca biomarker al inflamației şi stresului oxidativ din BPOC deoarece CO joacă un rol principal în răspunsul inflamator din BPOC. Concentrația de CO este mai mare la pacienții cu BPOC care continuă să fumeze față de nefumători sau fumătorii fără BPOC, întrucât, la aceştia se cumulează CO rezultat ca urmare a inflamației cronice şi cel din aerul exhalat al marilor fumători.

Date epidemiologice

În SUA, BPOC reprezintă a patra cauza de deces şi cifrele mortalității prin bronhopneumopatie cronică obstructivă cresc de la an la an.

S-a demonstrat că doar 20 % dintre fumători dezvoltă BPOC (Buist 1994) fapt explicat printr-un anumit tip de polimorfism genetic incomplet cunoscut până la ora actuală. Nu se cunoaşte exact procentul de fumători cu BPOC, care continuă încă să fumeze după ce s-au

Scanned with OKEN Scanner

îmbolnăvit, dar este cert că majoritatea pacienților păstrează obiceiul de a fuma (Anto şi col. 2001).

În țările industrializate 5,15% dintre adulți au dezvoltat BPOC care este şi confirmat spirometric.

Din momentul diagnosticării, aproximativ 50% din pacienți au şansa de a supraviețui între 5-10 ani; pacienții la care valoarea VEMS este mai scăzuta de 0.5 l rar supraviețuiesc peste 1 an. Printre cauzele de deces, insuficiența respiratorie gravă este pe primul loc pentru mai mult de o treime dintre pacienți.

Diagnosticul precoce al BPOC la fumători

Din păcate, diagnosticul de BPOC este de cele mai multe ori tardiv, când funcția pulmonară a ajuns deja la 50% din valoarea sa inițială. Soluția pentru a evita acest trist adevăr ar putea consta în identificarea precoce a modificărilor respiratorii şi în intervenția imediată pentru sevraj. În aceste două procese intervine rolul medicului care trebuie să demonstreze pacientului că declinul VEMS la fumători este de trei ori mai mare decât la nefumători.

National Health and Nutrition Educational Study a arătat că aproximativ 20% din fumătorii sănătoşi prezintă un grad variabil de obstrucție. Această modificare apare diferențiat la 25% dintre fumători, față de 4-14% la foştii fumători şi de doar 4% la nefumători.

Lung Health Study a demonstrat că 70.000 dintre fumătorii peste 35 ani au VEMS-ul scăzut cu 25% din valoarea normală. Dintre aceştia 4000 au fost introduşi într-un program de sevraj. La măsurarea spirometrică, VEMS a scăzut cu 34 ml/an. Alți 2000 pacienți care au continuat să fumeze, au înregistrat un VEMS care a scăzut cu 63 ml/an.

Studiile necroptice efectuate de Auerbach et al. în 1972 au concluzionat că 94,5% dintre fumătorii a mai mult de un pachet pe zi aveau un grad variabil de emfizem, emfizem absent la 90% dintre nefumători.

Metoda cea mai utilizată în acest scop este reprezentată de efectuarea examenelor spirometrice la toți cei care fumează în vârsta de peste 45 de ani. Interpretarea rezultatelor şi discutarea lor cu pacientul deschide calea şi pregăteşte terenul spre sevrajul tabagic.

Printre simptomele specifice pentru BPOC amintim scăderea calității vieții, depresie, anxietate, semne de malnutriție datorită dificultății de alimentare.

Scanned with OKEN Scanner

Obiectivele tratamentului sunt reducerea simptomelor şi optimizarea funcţiei pulmonare. Singura metodă cu eficienţă dovedită care permite atingerea acestor deziderate este sevrajul tabagic. Cheia este însă intervenţia precoce pentru sevraj.

Sevrajul tabagic – o prioritate pentru pacienţii cu BPOC

Există două aspecte în intervenţia pentru sevrajul tabagic, şi anume: pregatirea terenului (consultul şi evaluarea pacientului) şi rolul personalului medical (medici, asistente medicale) care prin educarea şi informarea pacienţilor îi pot ajuta pe aceştia să oprească fumatul. Sevrajul este benefic în orice moment s-ar produce la un pacient cu BPOC, motiv pentru care în prezent se militează pentru susţinerea unor programe de suport financiar a terapiei de sevraj şi pentru înfiinţarea unor spitale "smoke free".

Cele mai eficiente intervenţii pentru sevraj se pot face, credem noi, la pacienţii spitalizaţi. Aici există un cadru psihologic special deoarece internarea oferă un mediu adecvat pentru acest deziderat (în spital există interdicţii de fumat, pacientul internat se consideră vulnerabil, etc.). De asemenea, în spital timpul efectiv pentru fumat este mai redus. Explicaţia ar consta în faptul că pacientul, mare fumator şi mare dependent de nicotină, are tendinţa de a fuma mai mult dimineaţa. Dat fiind faptul că majoritatea activităţilor din spital se desfaşoară în acest moment al zilei (analize, vizita medicilor, stagiile studenţilor, tratamente), pacientul nu poate fuma acelaşi număr de ţigări ca acasa.

Se preferă intervenţiile intensive-active, cu un consult iniţial, apoi se adresează indicaţia pentru sevraj urmată de un follow up susţinut pe parcursul a 1-2 săptămâni cât durează internarea.

Eficienţa sevrajului este certă indiferent de folosirea tehnicilor de substituţie cu nicotină. O intervenţie minimă ajută pacientul să renunţe singur în procent de până la 10-15% la fumat, aceste cifre referindu-se la menţinerea abstinenţei după 1 an de la sevraj.

Lipsa de acces la terapia de substituţie reprezintă un alt obstacol. Pe piaţa românească nu există decât guma cu nicotina Nicorette 2 mg iar preţul acesteia poate fi prohibitiv pentru unii pacienţi.

După cum am prezentat mai sus, un rol important în intervenţia pentru sevraj îl joacă personalul medical. Acest rol constă în: identificarea fumătorilor cu risc de a dezvolta BPOC, identificarea simptomelor afecţiunilor cauzate de fumat, identificarea unor caracteristici personale utile în obţinerea sevrajului definitiv (menţinerea

Scanned with OKEN Scanner

abstinenței pe o perioadă mai mare de șase luni), furnizarea unor serii de informații către pacienți în ceea ce privește nocivitatea fumatului, acțiunile de sevraj, metodele de sevraj și consilierea anti-tabac care constă în evaluarea consumului tabagic și a dependenței.

Există mai multe tipuri de consiliere: cosilierea intensă, pe o perioadă foarte limitată de timp (trei minute), care are un succes de 5-10%; consilierea pe o perioadă mai lungă de timp (3-10`) care are un succes de până la 12%; consilierea prin intervenții repetate, timp de mai multe săptămani, cu un succes garantat de până la 20-30% și consilierea prin intervenții complexe (asociind și tehnici de psihoterapie sau terapie comportamentală) care are un grad de reușită de până la 35% la 1 an și 22 % la 5 ani.

Dintre metodele farmacologice de sevraj, sunt folosite ca terapie de substituție guma cu nicotină, plasturele cu nicotină, inhalerul, sprayul nazal, tabletele sublinguale cu nicotină. Eficiența tratamentului este condiționată de alegerea adecvată a produsului terapeutic și de durata sevrajului (minim trei luni). Această terapie de substituție este contraindicată în caz de ulcer peptic, coronaropatii instabile, infarct recent, graviditate. Se evită de asemenea a se administra aceste produse adolescenților.

Printre alte mijloace farmacologice se numără și Clonidina, Mecamilamina, Lobelina (eficiență nedovedită) și antidepresive: Bupropion (eficiența sevrajului este de 30% la un an).

Concluzii: avantajele sevrajului în BPOC

Chiar și în caz de sevraj tardiv s-a observat o reducere a declinului accelerat al funcției pulmonare la pacienții cu BPOC care au fost de acord să oprească consumul tabagic. În Lung Health Study s-a demonstrat că în primul an de la sevraj VEMS înregistrează o ușoară creștere, ceea ce denotă o ameliorarea funcției pulmonare. Un efect suplimentar s-a inregistrat după adaugarea de ipratropium (mai evident la foști fumători, cu media de abstinență de 9 ani).

Printre alte avantaje ale sevrajului amintim îmbunătățirea abilității și eficienței folosirii spray-urilor bronhodilatatoare, scăderea ratei exacerbărilor severe din BPOC, scăderea riscului bolilor cardiovasculare în următorii 3-4 ani de la sevraj și scăderea mortalității la distanță (valabilă și pentru cei care renunță cu intermitență la fumat).

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XI
Oxigenoterapia în BPOC

Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) se caracterizează printr-o agravare progresivă a sindromului obstructiv bronşic pentru care singurul tratament eficace cunoscut astăzi este renunţarea la fumat. Marea majoritate a terapiilor din BPOC au un efect simptomatic. Dintre mijloacele terapeutice, oxigenoterapia ocupă un loc important având în vedere atât efectul simptomatic de diminuare a dispneei cât şi ameliorarea supravieţuirii pe termen lung. Este însă absolut necesar să respectăm anumite reguli de prescripţie având în vedere costul ridicat al tratamentului, eficacitatea lui limitată la anumite subgrupe de pacienţi precum şi accidentele eventuale ce pot surveni.

Istoric

De la descoperirea oxigenului de către Priestly în 1774 a trebuit să treacă peste 100 de ani pentru ca prima descriere a unei utilizări medicale să fie făcută în 1885 de către G. Holtzapple în SUA pentru tratamentul unei insuficienţe respiratorii acute severe consecutivă unei pneumonii grave la un pacient de 16 ani.[1] Ulterior, oxigenoterapia va fi impusă ca medicament de către Barach.[2] De-a lungul timpului, evoluţiile tehnologice au permis crearea rezervoarelor de oxigen gazos, apoi a rezervoarelor de oxigen lichid şi ulterior a concentratoarelor de oxigen permiţând realizarea de studii clinice. Primele date despre eficacitatea oxigenoterapiei au fost publicate de către o echipă americană din Denver în 1967[3] urmată la scurt timp de o echipă engleză din Birmingham.[4] Aceste studii arată o ameliorare a toleranţei la exerciţiu, diminuarea importantă a dispneei, diminuarea poliglobuliei şi a hipertensiunii pulmonare. Totuşi, până în 1974, American Thoracic Society nu recomanda utilizarea în practica curentă a acestei terapii, subliniind lipsa studiilor clinice de amploare.[5] După publicarea rezultatelor celor două mari studii clinice care au impus oxigenoterapia ca mijloc terapeutic (Nocturnal Oxygen Therapy Trial – NOTT[6] şi British Medical Research

Scanned with OKEN Scanner

Council Long-term Study of Domiciliary Oxygen – MRC[7]), aceasta a devenit o armă curentă în arsenalul terapeutic.

Justificarea necesității oxigenoterapiei

Desfăşurarea corectă a proceselor metabolice celulare necesită prezența oxigenului. Necesitățile de oxigen la nivelul celulei sunt însă destul de reduse şi o presiune parțială a oxigenului de aproximativ 10 mm Hg la nivel celular este suficientă pentru păstrarea unei activități celulare normale.

Asigurarea unui aport de oxigen suficient la nivel celular depinde de mai mulți factori, presiunea parțială arterială a oxigenului fiind doar unul din ei. De aceea, la nivelul întregului organism, tot atât de importanți ca hipoxemia (diminuarea presiunii arteriale parțiale a oxigenului) sunt conținutul arterial de oxigen precum şi debitul sanguin la nivel tisular. Adaptarea organismului la condiții de hipoxie pun în joc mecanisme care modifică toți aceşti factori. Aceste mecanisme adaptative au însă şi efecte deletere.

Creşterea debitului cardiac la pacienții cu hipoxemie este un fenomen adaptativ determinând creşterea aportului de oxigen precum şi creşterea presiunii venoase a oxigenului. Creşterea debitului cardiac creşte însă şi travaliul cardiac.

Conținutul arterial de oxigen este influențat de doi factori: cantitatea de hemoglobină şi saturația în oxigen a acesteia. Cantitatea de hemoglobină la pacienții cu hipoxemie creşte prin stimularea secreției de eritropoietină de la nivel renal. Creşterea hematocritului peste valori de 50-55% are însă efecte deletere asupra rezistenței la curgere a sângelui (cu creşterea travaliului cardiac). Având în vedere forma sigmoidă a curbei de disociație a hemoglobinei, saturația ei în oxigen creşte lent pentru presiuni parțiale ale oxigenului superioare valorii de 60 mm Hg (ce corespunde unei saturații de aproximativ 90%. De aceea, menținerea unei presiuni parțiale a oxigenului peste această valoare ameliorează doar uşor conținutul arterial în oxigen.

Hipoxemia stimulează ventilația la valori ale PaO2 mai mici de 55 mm Hg şi de aceea induce o hiperventilație cu corecția parțială a hipoxemiei. Această hiperventilație creşte însă travaliul respirator, deja crescut la pacienții cu BPOC.

Având în vedere aceste considerații fiziopatologice, înțelegem mai bine rezultatele studiilor privind factorii prognostici ai evoluției BPOC. Astăzi, majoritatea autorilor sunt de acord să considere că o presiune arterială a oxigenului mai mică de 60 mm Hg este un factor de

Scanned with OKEN Scanner

prognostic negativ, în schimb, o valoare mai mare de 65 mm Hg nu are o semnificaţie prognostica.[8]

Studiile clinice ulterioare s-au centrat deci asupra efectului oxigenoterapiei la pacienţii ce au o presiune arterială parţială a oxigenului mai mică de 55-60 mm Hg.

Efectele oxigenoterapiei

Administrarea oxigenului pe durate lungi (oxigenoterapie de lungă durată sau OLD) are efecte favorabile atât asupra unor elemente subiective cât şi asupra unor parametri obiectivi ca supravieţuirea, hemodinamica pulmonară, capacitatea de efort şi performanţele neuropsihice.

Singurul studiu randomizat contra placebo care a dovedit eficacitatea oxigenoterapiei a fost cel publicat de British Medical Research Council. El arată ca OLD administrat cel puţin 15 ore pe zi ameliorează în mod semnificativ supravieţuirea acestor pacienţi la 5 ani[7].

Al doilea studiu major, studiul NOTT[6], a arătat că mortalitatea pacienţilor care primesc OLD depinde de numărul de ore de administrare a oxigenoterapiei. Astfel, pacienţii care primeau o oxigenoterapie continuă (de fapt o medie de 17,7 ore pe zi) au o supravieţuire la doi ani semnificativ mai mare decât cei care o primesc doar 12 ore pe zi. Dacă comparăm cele două studii, observăm că tipul de pacienţi incluşi este similar ca şi severitate a bolii. Supravieţuirea pacienţilor care primesc doar 12 ore de oxigenoterapie este practic aceeaşi cu a pacienţilor care nu primesc deloc acest tratament, ceea ce sugerează faptul că o durată de minim 15 ore pe zi este necesară pentru a induce un beneficiu şi că acest beneficiu este proporţional cu durata oxigenoterapiei.

În concluzie, oxigenoterapia este indicată la pacienţii care prezintă o hipoxemie severă ($PaO_2 < 55$ mm Hg) ameliorând semnificativ supravieţuirea acestor pacienţi dacă este administrată cu o durată zilnica suficient de mare.[9-13]

Administrarea de oxigen ameliorează de asemenea capacitatea de exerciţiu al pacienţilor mărind distanţa pe care aceştia o parcurg la mers şi ameliorează testele lor de anduranţă. Administrarea de oxigen scade ventilaţia totală pe minut şi scade deci travaliul respirator. La pacienţii care au un PaO_2 mai mare decât 60 mm Hg dar care prezintă o desaturare la efort ($PaO_2 < 55$ mm Hg sau $SaO_2 < 88\%$) administrarea de oxigen ameliorează de asemenea dispneea şi anduranţa la efort. Nu se cunoaşte încă dacă administrarea de oxigen pacienţilor ce desaturează numai la efort aduce vreun beneficiu pe termen lung.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele neuropsihice

Hipoxemia severă poate altera capacitatea de învățare, judecata şi memoria. De asemenea ea diminuează performanţele neuromotorii. În studiul NOTT, administrarea pe termen lung de oxigen a determinat o ameliorare a acestor caracteristici. OLD ameliorează de asemenea calitatea vieţii.

Un număr semnificativ de pacienţi cu BPOC prezintă o desaturare nocturnă în special în timpul somnului paradoxal. Nu este foarte clar dacă administrarea de oxigen la aceste cazuri aduce vreun beneficiu atât în ceea ce priveşte supravieţuirea cât şi calitatea somnului.

Criteriile actuale de oxigenoterapie

În lumina datelor actuale, pacienţii care beneficiază cu siguranţă de instaurarea unei OLD trebuie să aibă următoarele caracteristici[9-13]: presiunea parţială arterială a oxigenului (PaO2) în aer ambiant şi în repaus să fie mai mică sau egală decât 55 mm Hg; PaO2 între 56 şi 60 mm Hg şi semne clinice, electrocardiografice sau ecocardiografice de cord pulmonar cronic şi o policitemie de peste 56%.

Pacienţii care au numai o desaturare la efort beneficiază de oxigenoterapie doar ca tratament simptomatic şi în aproape toate ţările casele de asigurări nu suportă costul oxigenoterapiei la aceşti pacienţi.

Administrarea oxigenului la pacienţii cu desaturări nocturne unice nu aduce beneficii în ceea ce priveşte supravieţuirea cel puţin după datele actuale. Studii mai amănunţite sunt însă necesare.[17,18,19,20]

Este evident că prescrierea oxigenoterapiei nu se poate face decât la un pacient ce a sevrat complet intoxicaţia tabagică atât datorită riscurilor crescute de incendiu cât şi datorită ineficacităţii acestui tratament la pacienţii nemotivaţi.[14]

Alternative terapeutice la oxigenoterapie

Nu există astăzi o alternativă reală la oxigenoterapie. având în vedere că hipoxia pacienţilor cu BPOC este în principal datorată tulburărilor de ventilaţie/perfuzie, administrarea de almitrină (Vectarion) poate ameliora gazometria arterială a acestor pacienţi. Mecanismul de acţiune exact al acestui drog nu este însă bine cunoscut iar efectul lui este în cel mai bun caz tranzitoriu deoarece din cauza degradării progresive a funcţiei respiratorii majoritatea acestor pacienţi vor necesita în anii care

Scanned with OKEN Scanner

urmează o OLD. De asemenea există pacienți la care almitrina nu aduce nici un beneficiu. Dezvoltarea pe termen lung a unei neuropatii periferice îi limitează și mai mult indicațiile. Indicația actuală este pentru pacienți care au o PaO2 între 56 și 60 mm Hg fără semne de cord pulmonar; la aceștia administrarea de almitrină se asociază cu ameliorarea dispneei și o diminuare a frecvenței episoadelor de acutizare a BPOC.

Toxicitatea oxigenului

Administrarea de oxigen pur sau cu concentrații mai mari de 60% are un efect toxic cert asupra plămânului prin generarea de radicali liberi. În schimb, nu există nici un fel de dovezi că administrarea de oxigen în concentrații scăzute (între 24 –30% ca la pacienții cu BPOC) are vreun efect deleter asupra plămânului.[16]

Sisteme de administrare a oxigenului

Oxigenul este un gaz foarte ieftin iar costul oxigenoterapiei nu este datorat oxigenului ci costurilor pentru stocarea și transportarea lui. Sistemele actuale disponibile sunt:[15]

Oxigenul gazos prezentat sub formă de cilindri în care oxigenul este comprimat până la presiuni de aproximativ 200 atmosfere. Are un cost moderat, este disponibil în mod larg (având în vedere că sub aceeași formă de condiționare el este utilizat în industrie) în schimb este voluminos, necesită umpleri frecvente, este cu dificultate portabil.

Oxigenul lichid este păstrat în cuve de tip "termos". Are o greutate scăzută, este portabil, încărcarea se face ușor în schimb costul este foarte ridicat și necesită o supraveghere tehnică moderată.

Concentratoarele de oxigen produc oxigen prin filtrarea aerului la nivelul unor filtre moleculare ce lasă să treacă numai oxigenul. Sunt ușor de utilizat, au un cost moderat; sunt însă grele și voluminoase, nu sunt portabile și necesită o întreținere regulată.

Ca interfață între dispozitivul de oxigen și pacient pot fi utilizate canule nazale, măști faciale și eventual catetere intratraheale. Astăzi administrarea prin canule nazale este cea mai răspândită.

Administrarea oxigenului trebuie făcută după umidificarea lui, acesta având un efect de uscare a secrețiilor în special nazale.

Deși în general administrarea oxigenului se face în mod continuu, există dispozitive "demand" care eliberează oxigen numai pentru durata inspirației. având însă în vedere prețul ridicat și volumul mare al acestor dispozitive precum și prețul scăzut al oxigenului ele au avut puțin succes.

Scanned with OKEN Scanner

Ele pot fi utilizate totuşi pentru a creşte durata de autonomie a dispozitivelor portabile.

Educaţia pacienţilor sub oxigenoterapie

Având în vedere preţul ridicat precum şi beneficiile modeste în caz de noncomplianţă, prescrierea unei oxigenoterapii de lungă durată se va face numai la pacienţii care au o motivaţie importantă şi după o educaţie a lor. Pacienţilor trebuie să li se explice motivele prescripţiei, necesitatea unei complianţe bune, rezultatele pe care le aşteptăm în ceea ce priveşte dispneea, calitatea şi durata vieţii. Trebuie să li se explice constrângerile acestui tratament paliativ, manipularea aparaturii precum şi adaptarea debitului de oxigen în funcţii de situaţii (creşterea uşoară a debitului în timpul somnului, a eforturilor fizice şi a meselor). Trebuie reamintite regulile elementare de securitate şi mai ales cele privind tabagismul, focul în apropierea oxigenului precum şi contactul oxigenului cu grăsimi care riscă să genereze explozii. Prescrierea unei butelii portabile de oxigen permite diminuarea senzaţiei pacienţilor că sunt "prizonierii unui aparat" de care depind în mod continuu.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XII
Nutriție și BPOC

Introducere

În ciuda eforturilor științei medicale puține soluții terapeutice eficiente au fost găsite pentru tratamentul Bronhopatiei cronice obstructive (BPOC), maladie cu o incidență și mortalitate crescânde. Bronhodilatatoarele utilizate au un efect simptomatic și de cele mai multe ori modest iar terapia antiinflamatoare disponibila astăzi este utilă cel mult la un subgrup de pacienți. Utilitatea ventilației nazale pe termen lung la pacienții hipercapnici este discutabilă. Reabilitarea pulmonară prin re-antrenament la efort aduce beneficii subiective indiscutabile dar efectul ei rămâne modest și în orice caz tranzitoriu. Oxigenoterapia este singura terapie care a demonstrat până astăzi că ameliorează supraviețuirea și calitatea vieții bolnavilor.

Un alt factor important care nu trebuie pierdut din vedere la acești pacienți este starea lor de nutriție. Starea nutrițională a bolnavilor suferind de maladii diverse este o preocupare de zi cu zi a fiecărui clinician , un pacient denutrit făcând față mult mai greu maladiei sale. Dacă aceste afirmații par cât se poate de "evidente" pentru o boală acută ne putem pune întrebarea care este situația în cazul unei maladii cronice ca BPOC. Un număr important de puneri la punct au fost făcute în ultimii ani.[1-9, 27]

Importanța stării de nutriție

Primele observații privind denutriția în BPOC au fost făcute în 1898[10]. Ulterior aceste constatări au fost confirmate de Dornhorst[11] și Filley[12], elemente care au contribuit la diferențierea clasică a pacienților de tip bronșitici ("blue bloater") în general pletorici, de cei emfizematoși ("pink puffer"). Inițial descrisa ca un eveniment terminal[13-15], denutriția poate apare insa precoce la unii pacienți. Ea este strâns corelată cu riscul de spitalizare pentru exacerbări acute[16,17] și cu mortalitatea. Ea este un factor prognostic independent al bolnavilor cu BPOC[18-20] ca și VEMS-ul. Acest lucru este important deoarece această legătură este prezentă nu

Scanned with OKEN Scanner

numai la pacienţii cu un sindrom obstructiv sever dar şi la cei cu sindrom obstructiv moderat.[18] Nu este însă clar dacă această legătură statistică este cauzală (dacă denutriţia influenţează direct supravieţuirea) sau dacă este numai un marker al severităţii bolii. Ambele afirmaţii par a fi adevărate.

Starea nutriţională poate să influenţeze şi capacităţile de apărare de la nivel pulmonar precum şi procesele de reparare celulară. Ea afectează răspunsul centrilor respiratori la hipoxie şi hipercapnie. Starea nutriţională are un efect direct asupra masei şi structurii muşchilor respiratori. Diminuarea greutăţii corporale şi a volumului musculaturii periferice se reflectă în aceeaşi măsură asupra muşchilor respiratori.[21] Ea poate afecta forţa generata de muşchii respiratori influenţând astfel posibilităţile ventilatorii şi de anduranţă ale pacientului precum şi capacitatea de efort.[24,28] La pacienţii cu BPOC denutriţi constatăm o reducere a diametrului fibrelor musculare diafragmatice care este corelată cu greutatea corporală şi VEMS. Atât experimentele pe animale cit şi constatările la oameni arată că denutriţia scade numărul de fibre "rapide" de tip II şi diametrul lor, cu o relativă păstrare a fibrelor "lente" de tip I.[22,23] Toate aceste alterări pot fi reversibile în grade variate odată cu ameliorarea stării de nutriţie.[29]

Definirea denutriţiei

Studiile epidemiologice asupra incidenţei denutriţiei la pacienţii cu BPOC dau rezultate foarte variate în principal din două cauze:

- utilizarea unei definiţii diferite şi a unor metode variate în evaluarea acestor pacienţi;
- utilizarea de loturi de pacienţi ce nu sunt comparabile.

Principalele mijloace de studiu disponibile sunt:

- măsurătorile antropometrice;
- evaluarea compoziţiei corporale;
- parametrii biologici.

Măsurătorile antropometrice

Constau în măsurarea unor caracteristici fizice ale subiecţilor (greutate, înălţime, pliuri cutanate etc.). Ele permit fie calcularea unor indici (de ex. indicele de masă corporală – IMC sau BMI în engleză) fie estimarea compoziţiei corporale utilizând formule diverse. Aceste măsurători au o marjă de eroare importantă însă sunt uşor de realizat şi nu sunt costisitoare.

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai utilizate sunt greutatea corporală şi indicele de masă corporală (el se calculează împărţind greutatea pacientului la pătratul înălţimii acestuia). Criteriile care definesc denutriţia cu ajutorul acestor parametri sunt o greutate mai mică de 90% din greutatea ideală sau o pierdere în greutate mai mare de 5-10% în ultimul an, sau în fine un IMC mai mic de 20 Kg/m2. Dezavantajul major al acestor criterii este faptul că tabelele de greutate corporală nu sunt adaptate unei populaţii în vârstă şi că retenţia hidrosalină poate da rezultate fals normale.

Evaluarea compoziţiei corporale

Luarea în consideraţie numai a greutăţii corporale nu permite identificarea anomaliilor de compoziţie corporală. Dacă considerăm că corpul uman este compus dintr-o masă grasă (adipoasă), o masă celulară activă şi apa extracelulară, evaluarea masei celulare ar permite o estimare satisfăcătoare a masei musculare totale.

În absenţa unor anomalii importante de retenţie hidrosodată, caracterizarea acestor compartimente ar permite o evaluare a compoziţiei corporale.

Examenul de referinţă îl reprezintă studiile izotopice de diluţie. Ele sunt însă extrem de costisitoare şi dificil de realizat. De aceea, examenul de referinţă actual tinde să fie densitometria de absorbţie (DEXA – Dual Energy X ray Absorbtiometry). Utilizată de obicei pentru a aprecia gradul de mineralizare osoasă, ea poate fi utilizată şi pentru estimarea compoziţiei corporale fiind o metodă fiabilă ce dă rezultate reproductibile.

Impedanţmetria bioelectrică permite aprecierea diferitelor componente prin studiul rezistenţei oferite de corpul uman la curenţi electrici de frecvenţe diferite. Utilizarea acestei tehnici la pacienţii cu BPOC trebuie să fie făcută cu prudenţă deoarece această metodă nu a fost validata pe această populaţie şi poate da rezultate semnificativ diferite faţă de metodele de referinţă.[30]

Aprecierea compoziţiei corporale prin măsurători antropometrice dă rezultate aproximative şi de aceea ea a fost abandonată.

Criteriile de definire a denutriţiei sunt o scădere a masei slabe sub 63-65% la femei şi sub 67-69% la bărbaţi sau un indice de masă corporală slabă de sub 15 kg/m2 la femei şi 16 kg/m2 la bărbaţi.[31-35]

Scanned with OKEN Scanner

Parametrii biologici

Parametrii biologici ca albuminemia, prealbumina, retinol binding protein (RBP), numărul de leucocite precum şi creatinina totală urinară, sunt în mod cert influenţate de către starea nutriţională a pacienţilor. Totuşi sensibilitatea şi specificitatea acestor măsurători este redusă şi de aceea ele nu sunt markeri utili în practică.[36] Parametrul cel mai utilizat este creatininuria totală din 24 de ore precum şi raportul creatininurie/talie. Ei permit o estimare grosieră a masei musculare a subiecţilor cunoscând faptul că creatinina este produsă exclusiv de muşchi cu un debit constant, un gram de creatinină excretat corespunzând unei mase musculare de aproximativ 18-20 Kg. Aceste măsurători sunt influenţate în caz de catabolism muscular ridicat (infecţii severe, intervenţii chirurgicale, efort fizic).[37]

Epidemiologie

Studiile privind incidenţa denutriţiei la pacienţii cu BPOC dau estimări variate. Astfel Schols[34], într-o populaţie de BPOC supuşi unui program de readaptare la efort găseşte o incidenţă de 40-50% la pacienţii care au o obstrucţie bronşică severă sau o hipoxemie cronică. O incidenţă de aproximativ 25% este găsită la pacienţii cu obstrucţie mai puţin severă. Braun[17] găseşte ca aproximativ 48% dintr-o populaţie de BPOC în afara unui episod acut au cel puţin un criteriu de denutriţie. Rezultate similare sunt raportate de numeroşi autori, cu o proporţie de pacienţi denutriţi între 25-50%[33]. O incidenţă a denutriţiei de peste 50% este găsită la pacienţii care sunt spitalizaţi pentru un episod de insuficienţă respiratorie acută.[37,38] Starea nutriţională pare să fie mai precară la pacienţii ce necesită o intubaţie şi o ventilaţie mecanică faţă de cei care nu necesită un suport ventilator.[38] Aceste proporţii ridicate nu sunt găsite însă de toţi autorii.[39]

Este important de notat că până la 10% din pacienţi pot prezenta o scădere izolată a masei musculare având totuşi o greutate totală normală sau chiar uşor crescută.[34,40]

Caracteristicile denutriţiei la pacienţii cu BPOC

Denutriţia pacienţilor cu BPOC este de tip marantic şi se caracterizează prin:[8]

Scanned with OKEN Scanner

- diminuare a rezervelor adipoase subcutanate care este datorată utilizării lipidelor ca substrat energetic ele fiind mai "eficiente" decât proteinele sau glucidele;
- se traduce printr-o diminuare a pliului cutanat;
- diminuare a masei musculare totale care este însă mai bine "păstrată" decât ţesutul adipos;
- normalitate a parametrilor biologici ce reflectă nutriţia.

Mecanismele denutriţiei

Denutriţia pacienţilor cu BPOC rezultă ca urmare a unui dezechilibru intre aportul caloric şi cheltuielile energetice.[41] Cheltuielile energetice crescute sunt datorate în principal unui travaliu respirator ridicat[42,43] consecinţă a unei ventilaţii ineficiente din cauza anomaliei de ventilaţie/perfuzie precum şi diminuării eficienţei travaliului muşchilor respiratori din cauza hiperinflaţiei. De asemenea, necesităţile energetice pot fi mărite de beta agonişti ca şi de mediatorii proinflamatori (de ex. TNFα) ce sunt crescuŏi în BPOC.[44]

Pe de altă parte diminuarea aporturilor calorice poate fi luată în considerare. Astfel, aceşti pacienţi îşi limitează aporturile alimentare din cauza hipoxemiei ce apare în timpul mesei. De asemenea, distensia gastrică precum şi constipaţia cronică (a acestor pacienţi puţin mobili) agravează condiţiile de ventilaţie. Anxietatea şi depresia pot contribui şi ele la lipsa poftei de mâncare. Totuşi studiile clinice au arătat că pacienţii cu BPOC nu au un aport caloric semnificativ mai redus decât restul populaţiei. Din contra, pacienţii mai denutriţi tind sa aibă un aport energetic ceva mai ridicat care insa nu poate acoperi cheltuielile reale.[45,46]

Renutriţia la pacienţii cu BPOC

Studiile clinice privind fezabilitatea şi rezultatele renutriţiei dau date contradictorii, rezultatele fiind în general modeste în special datorită complianţei scăzute la regimul impus.[47,48] Complianţa la tratament este mult mai bună atunci când programul se derulează în spital şi nu în ambulator. Astfel, unii autori[48-50] obţin o creştere în greutate modestă şi nu pun în evidenţă ameliorarea forţei muşchilor respiratori. În schimb, alţi autori[51-55] arată o ameliorare a acestui parametru. În lumina acestor studii, o creştere în greutate de minim 2 kg este necesară pentru a avea un efect clinic evident (creşterea forţei musculare, ameliorarea toleranţei la efort, a presiunilor şi anduranţei muşchilor respiratori). Durata necesară

Scanned with OKEN Scanner

pentru atingerea acestei limite este de minim 2 săptămâni în spital şi intre 6-12 săptămâni în ambulator. Modalităţile practice de realizare a renutriţiei pot consta într-o alimentaţie parenterală (puţin eficientă), o alimentaţie enterală pe sondă sau administrare de suplimente calorice pe cale orală. Această ultimă modalitate este de preferat deşi administrarea de suplimente calorice poate genera o scădere spontană a celorlalte aporturi alimentare. Asocierea unui tratament hormonal cu efect anabolizant (steroizi sau hormoni de creştere) poate fi o alternativă interesantă. După administrarea de steroizi anabolizanţi – nandrolone, Schols[32] obţinere o creştere în greutate şi o ameliorare a forţei muşchilor respiratori fără efecte secundare notabile. Efectul asupra toleranţei la efort este însă discutat.[56] Administrarea steroizilor anabolizanţi pe termen lung pune însă problema efectelor secundare. Cel puţin teoretic administrarea de analogi de testosteron ar putea creşte volumul prostatic şi cauza sau accelera dezvoltarea unui cancer de prostată. Totuşi, studiile clinice la pacienţii cu BPOC sau la alţi pacienţi în vârstă nu au documentat efecte secundare semnificative.[57]

O altă alternativă este administrarea de hormoni de creştere al căror efect este stimularea sintezei de proteine musculare. Pape et al.[58] documentează atât o creştere în greutate la pacienţii sub GH cât şi o creştere a forţei muşchilor respiratori. În schimb, Burdet şi Casaburi[59,60] nu arată nici o ameliorare a toleranţei la efort în ciuda unei creşteri în greutate şi a unei ameliorări semnificative a masei slabe.

Renutriţia este probabil utilă şi la pacienţii în perioada acută având în vedere procentul ridicat de pacienţi denutriţi ce necesită o ventilaţie mecanică. Larca[61] a demonstrat o ameliorare a sevrabilităţii pacienţilor ventilaţi care sunt supuşi unei nutriţii enterale agresive.
Efectul însă cel mai spectacular pare însă să fie o ameliorare a supravieţuirii la pacienţii denutriţi care în urma unui program de renutriţie reuşesc să aibă o creştere în greutate de minimum 2 kg. Aceste rezultate publicate recent de către Schols et al.[62] sunt extrem de interesante dar studii suplimentare prospective sunt necesare pentru a confirma aceste rezultate favorabile.

Aportul alimentar suplimentar administrat la aceşti pacienţi trebuie sa fie echilibrat, în compoziţia lui trebuind sa conţină o cantitate ridicata de lipide (cel puţin 30%), 15-20% proteine şi numai 40-50% glucide. Aceasta compoziţie este impusa de faptul ca utilizarea lipidelor ca substrat energetic produce mai puţin CO2 decât carbohidratii (coeficientul respirator al lipidelor fiind de 0,7 iar al glucidelor de 1). Trebuie evitate aporturile excesive de glucide deoarece lipogeneza din carbohidrati produce o cantitate de CO2 foarte ridicata (coeficientul

Scanned with OKEN Scanner

respirator urcând până la 8). Global, valoarea aportului caloric trebuie sa fie cu 30-50% mai mare fata de aportul avut anterior sau cel puțin 150% din metabolismul bazal (evaluat de obicei cu ajutorul ecuațiilor Harris-Benedict).

Concluzie

Starea de nutriție a pacienților cu BPOC este un element important în evoluția acestor pacienți. Denutriția este o constatare frecventă putând atinge până la jumătate din pacienții clinic stabili şi până la trei sferturi din pacienții spitalizați pentru o insuficiență respiratorie acută. Ea se caracterizează printr- o relativă prezervare a masei musculare față de masa grasă. Ea influențează atât starea funcțională a pacienților cât şi morbiditatea şi mortalitatea în această populație. Starea de nutriție este un factor prognostic independent de VEMS, gazometria arterială, vârstă etc. Împreună cu oxigenoterapia sunt singurele tratamente care ameliorează supraviețuirea.

În consecință, o evaluare clinică a stării de nutriție este necesară în mod obişnuit la aceşti pacienți. Atunci când este necesar, suplimentarea aportului nutrițional (eventual asociat cu un tratament hormonal) poate ajuta la păstrarea unei greutăți constante. Asocierea renutriției cu reantrenamentul la efort creşte eficiența ambelor tratamente.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie:

1. Wilson DO., Rogers RM., Hoffman RM. Nutrition and chronic lung disease. Am. Rev. Resp. Dis. 1985; 132(6): 1347-65.
2. Wilson DO., Rogers RM., Openbrier D. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Chest Med. 1986; 7(4): 643-56.
3. Rogers R.M., Dauber J.H., Sanders M.H., Claypool W.D., Openbrier D., Irwin M. Nutrition and COPD. State – of – the - art minireview. Chest. 1984; 85(6). 63S-66S.
4. Edelman N.H., Rucker R.B., Peavy H.H. NIH workshop summmary: Nutrition and the respiratory system. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am. Rev. Resp. Dis. 1986; 134 (2), 347-352.
5. Rochester D.F. Body weight and respiratory muscle function in Chronic Obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1986; 134: 646-648.
6. Lewis M.I. and Belman M.J. Nutrition and the respiratory muscles. Clin. Chest Med. 1988; 9(2): 337-348.
7. Aguilaniu B. Malnutrition et bronchopathies chroniques obstructives. Rev.Mal. Resp. 1988; 5: 305-318.
8. Donahoe M. and Rogers R.M. Nutritional assement and support in chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Chest Med. 1990; 11(3): 487-504.
9. Donahoe M. Nutritional aspects of lung disease. Respiratory Care Clinics of North America. 1998; 4(1): 85-112.
10. Fowler J., Godlee R. Emphysema of the lungs. In: Longmans, Green, and Co, Diseases of the lungs, London 1898, p 171.
11. Dornhorst A.C. Respiratory insufficiency, Lancet, 1955, I, 1185-1187.
12. Filley G.F., Beckwitt H., Reeves J.T., Mitchell R.S. Chronic obstructive bronchopulmonary disease. II. Oxygen transport in two clinical types. Am. J. Med., 1968, 44, 26-38.
13. Renzetti A.D., McClement J.H., Litt B.D. The veterans administration cooperative study of pulmonary function. III. Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Med. 1966; 41: 115-129.
14. Vandenbergh E., Van de Woestijne K.P., Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructuve pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1967; 95: 556-565.
15. Boushy S.F., Adhikari P.K., Sakamoto A., Lewis B.M. Factors affecting prognosis in emphysema. Dis. Chest 1964; 45: 402-411.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XIII
Somnul şi respiraţia la bolnavii cu BPOC

Modificările respiraţiei în timpul somnului la bolnavii cu BPOC au fost puse în evidenţă şi studiate relativ recent, odată cu perfecţionarea tehnicilor de înregistrare polisomnografică. Studiile iniţiale, bazate pe determinarea intermitentă a gazelor sanguine în timpul somnului, subestimau importanţa hipoxemiilor tranzitorii.[25]

Datorită înregistrării continue a saturaţiei oxihemoglobinei cu ajutorul unui oximetru, s-a constatat că la bolnavii cu BPOC episoadele nocturne de hipoxemie în somn sunt frecvente.[16]

Structura somnului normal

Starea de veghe şi somnul prezintă caracteristici diferite din punct de vedere al activităţii musculare, termoreglării, metabolismului, activităţii cerebrale şi funcţiilor vitale, inclusiv al respiraţiei.

Somnul normal este format dintr-o succesiune de cicluri nocturne cu durata de cca. 90 minute, fiecare fiind structurat în:

- somn lent sau non-REM (la rândul lui alcătuit din stadiile 1,2,3, şi 4)
- somn paradoxal sau REM (cu mişcări oculare rapide sau "rapid eye movements").

Starea de veghe, somnul lent şi somnul paradoxal (REM) sunt definite şi identificate pe înregistrările polisomnografice prin tipul undelor cerebrale, prezenţa sau absenţa tonusului muscular şi activitatea oculomotorie (mişcările oculare).

Somnul lent se caracterizează prin păstrarea tonusului muscular, unde cerebrale din ce în ce mai lente pe măsura aprofundării stadiilor 1,2,3 şi 4 şi prin absenţa mişcărilor oculare rapide.

Somnul paradoxal, denumit şi activ sau REM ("rapid eye movement") prezintă unde cerebrale rapide, asemănătoare stării de veghe, mişcări oculare rapide - survenind adeseori în bufee şi abolirea totală a tonusului musculaturii scheletice. Descrierea generală a somnului paradoxal sub forma unui creier activ într-un corp adormit este foarte sugestivă.

Scanned with OKEN Scanner

Respiraţia în somnul normal

Starea de veghe fiind prin ea însăşi un stimul al respiraţiei, absenţa ei în somn a fost recunoscută ca unul din factorii inductori ai modificărilor respiratorii nocturne.[12]

Frecvenţa respiratorie şi minut-volumul pulmonar scad în somnul lent, ca rezultat al scăderii metabolismului şi al modificării controlului nervos al respiraţiei. De asemeni, în somnul lent are loc o uşoară creştere a CO_2 în sângele arterial şi o scădere a răspunsului ventilator indus de CO_2.

În somnul paradoxal (REM), respiraţia este rapidă şi neregulată, cu scurte perioade de apnee sau hipopnee. Faţă de somnul lent, ventilaţia pe minut poate fi crescută sau scăzută, iar CO_2 în aerul alveolar este comparabil cu cel din starea de veghe. Neregularităţile respiraţiei din somnul paradoxal sunt asociate cu mişcările oculare rapide şi secusele musculare.

Unii muşchi respiratori sunt atonici în timpul somnului REM. Diafragmul îşi menţine activitatea în somnul paradoxal, dar muşchii intercostali şi unii muşchi ai căilor respiratorii superioare sunt atonici în acest stadiu. Această scădere marcată a tonusului muscular poate contribui atât la reducerea mişcărilor cutiei toracice cu hipoventilaţie consecutivă, cât şi la obstrucţia căilor respiratorii superioare. Copiii sunt deosebit de susceptibili la "prăbuşirea" cutiei toracice ca rezultat al atoniei muşchilor intercostali din somnul paradoxal; de asemeni, adulţii cu boli pulmonare care cresc efortul muşchilor respiratori sunt predispuşi la acelaşi fenomen.

Unii muşchi dilatatori ai căilor respiratorii superioare sunt hipotoni în timpul somnului. De exemplu, activitatea muşchiului genioglos scade substanţial în somnul REM, iar rezistenţa căilor respiratorii superioare creşte, ceea ce ar explica creşterea frecvenţei şi duratei apneilor obstructive în acest stadiu.

Întrucât drenajul mucociliar este scăzut în timpul somnului[2], pacienţii cu afecţiuni pulmonare însoţite de creşterea cantitativă a sputei remarcă frecvent că expectoraţia este mai abundentă dimineaţa după trezire. De asemeni, la persoanele cu reflux gastro-esofagian se poate produce în somn aspiraţia secreţiei acide în pulmon.

În studii experimentale pe animale s-a constatat diminuarea reflexelor cu punct de plecare respirator în timpul somnului. Astfel, la câine relfexul de tuse este abolit atât în somnul lent cât şi în cel paradoxal, restabilindu-se numai după trezire. În schimb, stimularea căilor respiratorii în somn produce o apnee reflexă. Aceste apnei sunt mai

Scanned with OKEN Scanner

lungi în somn REM decât în somn lent. S-a emis ipoteza că unele cazuri de moarte subită la copil s-ar datora reflexelor de bradicardie extremă şi apnee declanşate de stimularea laringelui prin aspiraţie.

Tonusul musculaturii netede a căilor respiratorii este în general scăzut în timpul somnului, dar poate înregistra creşteri în somnul paradoxal, determinate de activitatea nervului vag. Aceste hipertonii ale musculaturii netede respiratorii pot fi corelate cu exacerbările nocturne ale bolnavilor cu astm bronşic. În 1968, Ravenscroft şi Hartmann au remarcat existenţa unei corelaţii între astmul nocturn şi somnul paradoxal.[33]

Reflexele pulmonare cu punct de plecare în receptorii de întindere sunt nemodificate în somnul lent şi diminuate în somnul paradoxal.
Reflexul de trezire declanşat de obstrucţia căilor respiratorii, hipoxie, hipercapnie, stimulare laringiană sau iritaţia căilor respiratorii intra şi extrapulmonare este diminuat în somnul REM. Trezirea poate fi necesară pentru îndepărtarea unui obstacol din căile respiratorii, pentru prevenirea aspiraţiei prin înghiţirea secreţiilor sau pentru stimularea epurării bronşice prin tuse. Astfel, modificarea excitabilităţii bronşice creşte vulnerabilitatea aparatului respirator în somnul paradoxal.

Respiraţia în somn la bolnavii cu BPOC

Studiile iniţiate în anii 1957-1958 de Robin şi colaboratorii[35] au fost continuate de numeroşi autori care au confirmat prezenţa hipoxemiei în timpul somnului, în special în stadiul paradoxal, la bolnavii cu BPOC. Cele mai severe episoade de hipoxemie însoţite de hipercapnie la aceşti pacienţi sunt asociate apariţiei mişcărilor oculare rapide din somnul REM.

Hipoxemia nocturnă este frecventă la bolnavii cu BPOC. Prevalenţa episoadelor de desaturare arterială nocturnă a fost raportată între 67% şi 78% din cazuri, în funcţie de criteriile de includere a pacienţilor în studiu. Severitatea desaturărilor nocturne poate fi anticipată în funcţie de nivelul bazal al presiunii arteriale diurne a oxigenului (PaO2): cu cât PaO2 diurnă este mai scăzută cu atât desaturaţia nocturnă a oxihemoglobinei va fi mai accentuată. Episoadele de desaturare predomină în somnul paradoxal, când sunt mai severe şi mai îndelungate, şi sunt mai rare în timpul somnului lent.

Bolnavii cu BPOC prezentând hipoventilaţie diurnă datorită bronşitei cronice obstructive cu hipercapnie sunt mai susceptibili de a desatura intens în timpul somnului decât bolnavii fără hipercapnie diurnă. Această relaţie între presiunea arterială diurnă a CO_2 şi saturaţia nocturnă

Scanned with OKEN Scanner

a oxihemoglobinei a fost confirmată de studii asupra somnului la bolnavii cu BPOC.[41]

În concluzie, valorile diurne ale gazelor sanguine sunt corelate cu gradul hipoxemiei nocturne, desaturările nocturne fiind mai severe la bronşiticii cronici cu hipercapnie diurnă faţă de alte categorii de bolnavi cu BPOC.

Principalii factori care contribuie la producerea hipoxemiei nocturne la bolnavii cu BPOC sunt hipoventilaţia, scăderea capacităţii reziduale funcţionale şi alterarea raportului ventilaţie – perfuzie.

a) Hipoventilaţia

Comparativ cu starea de veghe, ventilaţia diminuă în toate stadiile somnului, atât la omul normal cât şi la bolnavul cu BPOC.[23]

Hipoventţia este mai accentuată în somnul paradoxal, în special în perioadele de apariţie a mişcărilor oculare rapide când volumul curent scade semnificativ. În mod carateristic, desaturările nocturne la bolnavii cu BPOC sunt asociate cu hipoventilaţia şi numai rareori cu apneile din cadrul sindromului apneilor obstructive în somn (SAOS).[4]

Ca şi la subiecţii normali, se estimează că la bolnavii cu BPOC ventilaţia alveolară din perioadele cu mişcări oculare rapide ale SP scade cu 40 % faţă de starea de veghe.[21] Deoarece pacienţii cu BPOC au spaţiul mort ventilator mai mare decât subiecţii normali, respiraţia rapidă şi superficială din timpul somnului cu bufee de mişcări oculare rapide duce la o scădere marcată a ventilaţiei alveolare, ceea ce contribuie la apariţia hipoxemiei.

În somnul lent hipoventilaţia este mai puţin importantă şi se datorează creşterii rezistenţei căilor aeriene superioare.

O altă cauză de hipoventilaţie este scăderea activităţii centrilor respiratori în timpul somnului paradoxal. Asocierea hipotoniei muşchilor intercostali din somnul REM duce în final la diminuarea mişcărilor cutiei toracice şi hipoventilaţie consecutivă. În plus, la bolnavii cu BPOC contracţia diafragmului aplatizat atrage porţiunea inferioară a peretelui toracic - hipoton în timpul somnului paradoxal, accentuând hipoventilaţia. Acest fenomen ar putea explica hipoxemia mai severă la pacienţii cu BPOC decât la cei cu fibroză pulmonară.[31]

De asemeni, Johnson şi Remmers[24] au semnalat rolul hipotoniei muşchilor respiratori accesori în somnul paradoxal ca factor generator de hipoxemie, dat fiind rolul important al acestor muşchi în menţinerea ventilaţiei la bolnavii cu BPOC.

Decramer şi colab.[28] au constatat că tratamentul cu corticosteroizi orali, de ex. metilprednisolon în doze de 32-80 mg/zi poate scădea

Scanned with OKEN Scanner

activitatea muşchilor respiratori până la 36% din valoarea teoretică. Deşi aceste studii menţionează numai hipoventilaţia şi hipercapnia diurnă, în stare de veghe, este de aşteptat ca tratamentul cu corticosteroizi în timpul exacerbărilor BPOC să contribuie şi la agravarea hipoventilaţiei nocturne la aceşti bolnavi.

Un alt factor care contribuie la scăderea ventilaţiei în BPOC este creşterea efortului muşchilor respiratori care, datorită hiperinflaţiei, lucrează mai mult în porţiunea orizontală a curbei presiune-volum a sistemului respirator. Astfel, muşchii inspiratori trebuie să dezvolte o forţă mai mare pentru a genera o presiune inspiratorie sporită necesară inhalării unui volum curent mai mic. De asemeni, la majoritatea bolnavilor cu BPOC, presiunea la sfârşitul expirului este pozitivă iar la începutul inspirului următor este necesar un efort muscular suplimentar spre a genera presiunea negativă inspiratorie.

La bolnavii cu BPOC care primesc tratament cu diuretice de pentru insuficienţă cardiacă şi edeme periferice, aceste medicamente produc alcaloză metabolică şi scăderea ventilaţiei. Pe de altă parte hipercapnia este un important vasodilatator şi un factor favorizant al retenţiei hidrice. În consecinţă, bolnavii cu BPOC şi hipercapnie vor avea tendinţa la retenţia apei şi vor necesita tratament diuretic. Pentru a evita efectele respiratorii nefaste ale alcalozei, se vor folosi diuretice acidifiante de tipul inhibitorilor anhidrazei carbonice.

b) Scăderea capacităţii reziduale funcţionale (CRF)

CRF scade în cursul somnului paradoxal, atât în condiţii normale cât şi la bolnavii cu BPOC[23] contribuind la diminuarea ventilaţiei şi hipoxemie.

c) Dezechilibrul între ventilaţie şi perfuzie

Respiraţia rapidă şi superficială a bolnavilor cu BPOC duce la creşterea spaţiului mort ventilator, la alterarea raportului ventilaţie-perfuzie şi la deteriorarea valorilor gazelor sanguine. Numeroşi autori consideră modificarea raportului ventilaţie/perfuzie în somnul paradoxal ca unul din factorii cauzali ai hipoxemiei nocturne[14], alături de hipoventilaţia din somnul paradoxal.

Controlul respiraţiei la bolnavii cu BPOC

BPOC se caracterizează prin creşterea rezistenţei căilor aeriene, diminuarea debitului expirator şi alungirea timpului expirator. Durata inspirului este redusă, asfel încât raportul *timp inspirator/timp total* este

Scanned with OKEN Scanner

scăzut. Totuşi, ventilaţia este iniţial normală, iar frecvenţa respiratorie creşte compensator. În acest stadiu, măsurarea presiunii de ocluzie sau determinarea electromiografică a contractilităţii diafragmului înregistrează valori crescute, ceea ce sugerează că menţinerea ventilaţiei normale se datorează creşterii activităţii centrilor respiratori.

Răspunsul ventilator la CO_2 este în general diminuat la bolnavii cu BPOC, fiind bine corelat cu gradul obstrucţiei bronşice. Hipoventilaţia din somnul paradoxal se asociază şi cu scăderea marcată a răspunsului ventilator la hipoxemie şi hipercapnie, ceea ce influenţează negativ apărarea organismului faţă de hipoxie.

Scăderea răspunsului la CO_2 este mai evidentă la pacienţii hipercapnici. La pacienţii cu BPOC sever, hipercapnia alterează contractilitatea diafragmului astfel încât, deşi răspunsul la CO_2 al chemoreceptorilor şi al centrilor respiratori este normal, el nu poate asigura menţinerea ventilaţiei datorită obstrucţiei bronşice, hiperinflaţiei pulmonare şi scăderii contractilităţii muşchilor respiratori.

Consecinţele hipoxemiei nocturne la bolnavii cu BPOC

Implică în special aparatul cardiovascular şi sistemul nervos, contribuind în cazuri extreme la moartea subită în timpul somnului. Bolnavii cu BPOC prezintă o frecvenţă crescută a aritmiilor ventriculare în timpul somnului[17], iar administrarea oxigenului duce la ameliorarea acestei excitabilităţi patologice a miocardului.

In ceea ce priveşte aparatul cardiovascular, principala consecinţă hemodinamică a hipoxemiei nocturne este *creşterea presiunii arteriale pulmonare* proporţional cu scăderea saturaţiei oxihemoglobinei. Studiul lui Boysen[3] a arătat că o desaturare de 1% duce la creşterea cu 1 mmHg a presiunii arteriale pulmonare. S-a emis ipoteza că HTAP permanentă din BPOC s-ar datora efectului cumulativ al episoadelor repetitive de desaturare nocturnă. Până în prezent însă, efectele pe termen lung ale creşterilor nocturne repetate ale presiunii arteriale pulmonare nu au fost stabilite.

Desaturările nocturne între 94% şi 77% la bolnavi cu BPOC duc la creşterea tranzitorie a presiunii în artera pulmonară şi la creşterea presiunii arteriale sistemice cu cca. 35 mm Hg[3]. Studiile clinice sunt susţinute şi de experimentele efectuate pe animale unde se constată că scăderea temporar repetată pe parcursul a 24 de ore a presiunii arteriale a O_2 este suficientă pentru instalarea hipertensiunii arteriale pulmonare.

S-a constatat în schimb că hipoxemia din somnul paradoxal la bolnavii cu BPOC produce efecte similare asupra cordului ca şi efortul

Scanned with OKEN Scanner

intens, atât din punct de vedere al consumului miocardic de O_2 cât şi al fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng.[26]

Hipoxemia nocturnă a bolnavilor cu BPOC stimulează de asemeni *eritropoieza*. Valorile matinale ale eritropoietinei sunt crescute la unii bolnavi cu BPOC, iar cei cu saturaţie nocturnă a oxihemoglobinei sub 80% pot prezenta creşteri progresive ale eritropoietinei serice în timpul nopţii.[13]

Din punct de vedere al calităţii somnului, pacienţii cu BPOC se trezesc frecvent în timpul episoadelor de hipoxemie, ceea ce duce la *fragmentarea somnului* şi modificarea structurii sale.

Moartea subită în timpul nopţii este mai frecventă la bolnavii cu BPOC, în special la cei cu hipoxemie şi hipercapnie, decât la indivizii normali de aceeaşi vârstă[28] Riscul decesului în somn scade însă prin administrarea O_2 pe toată durata nopţii.[10]

Asocierea bpoc cu saos: "overlap syndrome"

Sub denumirea de "overlap syndrome" se defineşte apariţia concomitentă la acelaşi bolnav a sindromului apneilor obstructive în somn (SAOS) şi a unei afecţiuni pulmonare de tipul BPOC sau fibrozei chistice. Această concomitenţă duce la agravarea desaturărilor nocturne şi, în timp, la permanentizarea hipoxemiei şi instalarea hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP).

1. Epidemiologie

Atât BPOC cât şi sindromul apneilor obstructive din somn (SAOS) sunt afecţiuni relativ frecvente, care pot coexista la unii bolnavi. Frecvenţa "overlap syndrome" nu depăşeşte incidenţa fiecăreia din afecţiuni considerată separat. Studiile lui Catteral[4] au arătat că frecvenţa apneilor în somn la pacienţii cu BPOC non-obezi este similară cu cea din populaţia generală (1 - 4%). Grupa de vârstă mai frecvent afectată este între 40-60 ani.

Ca element epidemiologic particular, literatura menţionează o populaţie australiană unde BPOC se asociază adeseori cu apneile obstructive în somn.[11]

Un studiu efectuat în 1995 pe un lot de 265 bolnavi diagnosticaţi cu sindrom al apneilor obstructive în somn a evidenţiat în 11% din cazuri şi un sindrom obstructiv bronşic cu indice de permeabilitate bronşică mai mic de 60% din valoarea teoretică. Indicele de masă corporală al bolnavilor cu "overlap syndrome" s-a încadrat în valorile medii ale pacienţilor cu SAOS.

Scanned with OKEN Scanner

2. Patogenie

La bolnavii cu "overlap syndrome" rolul hipoxemiei diurne prin obstrucţie bronşică este primordial în determinismul HTAP permanente. Aceasta implică coexistenţa episoadelor de desaturare nocturnă (datorate apneilor şI hipopneilor) cu hipoxemia diurnă determinată de afecţiunea respiratorie obstructivă concomitentă. La bolnavii cu BPOC, HTAP apare atunci când PaO_2 scade sub 55 mm Hg. Atât hipoxemia diurnă cât şi agravarea ei în timpul somnului contribuie la instalarea HTAP şi evoluţia spre cord pulmonar cronic. Presiunea arterială pulmonară (PAP) este corelată cu presiunea arterială diurnă a oxegenului (PaO2) şi nu cu severitatea sindromului apneilor obstructive din somn.[42]

Bolnavii prezentând concomitent BPOC şi SAOS au avut o presiune arterială medie nocturnă a O_2 (PaO_2) mai scăzută şi o presiune arterială pulmonară mai crescută decât bolnavii diagnosticaţi numai cu SAOS. Concluzia studiului a fost că pacienţii cu "overlap syndrome" prezintă un risc crescut de a dezvolta cord pulmonar cronic.[5]

Tulburările de ritm cardiac sunt frecvente la bolnavii cu "overlap syndrome", atât în stare de veghe cât şi în somn. Studiul efectuat de Flick şi Block[17] evidenţiază că la aceşti pacienţi numărul extrasistolelor ventriculare este de 2 ori mai mare în somn decât în stare de veghe, iar episoadele tranzitorii de tahicardie ventriculară şi ritm idioventricular apar numai în timpul somnului. Aceste tulburări nocturne de ritm cardiac sunt parţial suprimate de oxigenoterapie, ceea ce sugerează rolul hipoxemiei nocturne în producerea lor. Frecvenţa tulburărilor de ritm apărute în somn creşte semnificativ atunci când saturaţia oxihemoglobinei scade sub pragul de 80%.

De asemeni, utilizarea curentă a teofilinei de către pacienţii cu BPOC este un factor favorizant suplimentar pentru apariţia tulburărilor de ritm cardiac.[29]

Hipoxemia nocturnă pare a fi totodată un factor ce contribuie la apariţia *poliglobuliei* la bolnavii cu BPOC, precum şi la scăderea speranţei de viaţă a acestora. Sheperd[37] a constatat că în somn, la bolnavii cu BPOC sever, consumul de O2 creşte comparabil cu efortul fizic maximal . Aşadar, stressul hipoxemic nocturn care impune creşterea debitului coronarian pentru a asigura necesarul de oxigen al miocardului poate contribui la creşterea mortalităţii nocturne la bolnavii cu BPOC. În aceeaşi ordine de idei, alţi autori[37] au constatat că la aproximativ jumătate din pacienţii decedaţi în spital cu diagnosticul de bronşită cronică şi emfizem, decesul s-a produs în cursul nopţii. În schimb, bolnavii care au primit oxigenoterapie nocturnă, care a menţinut PaO_2 >60mm Hg nu au prezentat o creştere a mortalităţii nocturne.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnavii cu "overlap syndrome", hipoxemia nocturnă, creşterea efortului necesar asigurării ventilaţiei şi hipercapnia *alterează structura normală a somnului* şi distribuţia stadiilor acestuia. Aceste tulburări de somn sunt asociate cu scăderea funcţiilor cognitive şi psihomotorii, având ca manifestare clinică somnolenţa diurnă excesivă şi tulburările de memorie. De asemeni, somnul insuficient duce la *alterarea contractilităţii muşchilor respiratori*[6], ceea ce accentuează deficitul ventilator al bolnavilor cu BPOC.

Bolnavii care prezintă ambele afecţiuni, BPOC şi SAOS sunt mai susceptibili de a dezvolta *hipertensiune arterială pulmonară* (42), *insuficienţă cardiacă dreaptă* şi hipercapnie faţă de cei care suferă numai de una din bolile menţionate. Explicaţia constă în cumularea celor două cauze de hipoxemie nocturnă care determină desaturări mai severe decât fiecare luată separat.

Încă din 1962 s-a făcut observaţia că bolnavii cu BPOC hipoxemici în cursul zilei sunt cei care prezintă cele mai mari desaturări nocturne.[40] De asemeni, s-a constatat că oxigenarea diurnă a sângelui arterial la pacienţii cu BPOC depinde, printre alţi factori, de nivelul nocturn al saturaţiei oxihemoglobinei şi de gravitatea desaturărilor din somnul paradoxal. Aşadar, hipoxemia nocturnă pare a fi corelată pe de o parte cu durata somnului paradoxal şi pe de altă parte cu presiunea arterială diurnă a O_2 şi CO_2.

3. Diagnosticul "overlap syndrome"

Diagnosticul sindromului de concomitenţă BPOC-SAOS este suspicionat atunci când semnelor clinico-radiologice şi funcţionale de emfizem sau bronşită cronică li se adaugă episoade frecvente de hipoxemie nocturnă care nu se limitează la somnul paradoxal (REM). Este vorba, în general, de pacienţi supraponderali, fumători, cu diferite grade de dispnee – ajungând până la ortopnee, somnolenţă diurnă importantă, cefalee, fatigabilitate, tulburări de memorie şi pauze respiratorii mari în timpul nopţii, care duc la fragmentarea somnului ce devine astfel insuficient şi neodihnitor.

Pentru a stabili diagnosticul de SAOS la un bolnav cunoscut cu BPOC, sunt necesare următoarele *criterii clinice*:

- prezenţa simptomelor - somnolenţă diurnă excesivă, somn neodihnitor, tulburări de memorie, atenţie şi concentrare, cefalee matinală, poliurie;
- prezenţa unor afecţiuni asociate: obezitate, HTA, HTAP, tulburări nocturne ale ritmului cardiac, angină pectorală cu orar nocturn, reflux gastro-esofagian;

Scanned with OKEN Scanner

- prezenţa factorilor favorizanţi: obezitate, sex masculin, modificări anatomice cranio-faciale (ex: hipoplazii maxilo-mandibulare), hipertrofia ţesuturilor limfoide (amigdale) sau ţesuturilor moi ale faringelui, obstrucţie nazală cronică (deviaţii ale septului nazal, vegetaţii adenoidiene), afecţiuni endocrine (acromegalie, hipotiroidism).

Funcţional se remarcă prezenţa unei disfuncţii ventilatorii obstructive sau mixte, cu scăderea importantă a ventilaţiei maxime, hipoxemie nocturnă, iar la cazurile cu deteriorare respiratorie severă, scăderea PaO2 până la 50-55 mm Hg, hipercapnie, creşterea presiunii în artera pulmonară la efort şi în repaus, policitemie şi semne electro şi ecocardiografice de cord pulmonar cronic.

Pentru depistarea "overlap syndrome", la pacienţii cu BPOC care prezinta simptome sugestive pentru diagnosticul de SAOS, se va solicita fie un test preliminar de depistare, fie un examen polisomnografic. Deşi s-a demonstrat că prognosticul vital al bolnavilor cu BPOC depinde de saturaţia nocturnă a oxihemoglobinei[7], studiile pe termen lung arată că investigaţia polisomnografică nu este utila ca investigaţie de rutină la toţi bolnavii cu BPOC. O situaţie de elecţie pentru recomandarea unei polisomnografii este suspiciunea de SAOS emisă pe baza prezenţei somnolenţei diurne excesive, cordului pulmonar cronic şi policitemiei la pacienţii cu BPOC a căror presiune diurnă a O_2 arterial este mai mare de 60 mmHg.

Teste de depistare preliminara a sindromului apneilor obstructive în somn (SAOS) la bolnavii cu BPOC

Deoarece polisomnografia este o metodă complexă şi costisitoare, iar numărul pacienţilor suspicionaţi de SAOS poate ajunge la 4% din populaţie, s-au dezvoltat procedee simplificate pentru selecţionarea preliminară a pacienţilor cu indicaţie fermă de polisomnografie. Testele de depistare a SAOS sunt indicate la persoanele care prezintă semne clinice de tipul somnolenţei diurne excesive, obezitate, somn fragmentat şi neodihnitor, cefalee, poliurie, HTA, etc.

Astfel, înregistrarea continuă a *saturaţiei oxihemoglobinei* în timpul somnului, cu ajutorul unui pulsoximetru, este suficientă ca test de depistare a episoadelor repetitive de desaturare arterială produse de pauzele respiratorii (apnei si hipopnei). Este considerată semnificativă o scădere a saturaţiei cu 3% din valoarea iniţială.[38]

Scanned with OKEN Scanner

Înregistrarea saturaţiei oxihemoglobinei poate fi asociată cu alţi parametri, de obicei *electrocardiograma* şi *zgomotele respiratorii traheale* pentru a creşte sensibilitatea şi specificitatea metodei de depistare. Aceste determinări se pot realiza şi la domiciliul pacientului, necesită ur efort material şi tehnic mai redus şi selecţionează numai bolnavii care trebuie evaluaţi prin polisomnografie în vederea instituirii tratamentului.

Confirmarea diagnosticului de sindrom al apneilor obstructive în somn se realizeaza numai prin *examenul polisomnografic*. Parametrii înregistraţi în cadrul polisomnografiei permit atât analiza somnului cât şi a ventilaţiei.

a) Pentru *analiza arhitecturii somnului* este necesară înregistrarea a trei parametri: electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), electro-miograma muşchilor mentonieri (EMG).[30] Aceşti parametri permit identificarea diferitelor stări de vigilenţă: starea de veghe, somnul lent cu cele patru stadii ale sale şi somnul paradoxal. Somnul este analizat în funcţie de criteriile stabilite de Rechtschaffen şi Kales.[34] Analiza înregistrărilor nocturne relevă atât succesiunea stadiilor somnului, cât şi prezenţa apneilor şi hipopneilor.

Structura somnului este descrisă prin intermediul unor parametri ca:

- durata în minute (şi procentaj din timpul total de somn) pentru fiecare stadiu,
- latenţa stadiilor somnului,
- raportul între durata somnului şi durata înregistrării,
- numărul trezirilor pe parcursul nopţii.

b) *Modificările ventilaţiei* pot fi cauza sau consecinţa tulburărilor somnului. Monitorizarea respiraţiei în timpul somnului cuprinde înregistrarea continua a debitelor aeriene, a eforturilor respiratorii şi saturaţiei arteriale a oxigenului şi permite evidenţierea apneilor şi clarificarea mecanismului lor: *obstructiv*, prin ocluzia căilor aeriene sau *central*, prin întreruperea comenzii.

Analiza debitelor aeriene în timpul somnului se poate realiza folosind următorii traductori:

- *Pneumotachograful* este singura metodă de măsurare precisă, cantitativă, a debitelor aeriene naso-bucale. Din punct de vedere tehnic însă, menţinerea montajului facial pe toată durata înregistrării este greu tolerată de bolnavi, ceea ce îi limitează utilizarea în practica curentă.

Scanned with OKEN Scanner

- *Termistorii* măsoară diferenţa de temperatură între aerul expirat şi cel inspirat, furnizând numai informaţii calitative asupra debitelor aeriene nazo-bucale.
- *Capnograful*, ca şi termistorii, oferă date calitative asupra debitelor expiratorii, prin determinarea diferenţei de concentraţie a CO_2 între aerul ambiant şi cel expirat.
- Înregistrarea zgomotelor traheale cu ajutorul unui *microfon* plasat în regiunea anterioară a gâtului, laterotraheal, este o metodă simplă şi bine tolerată care permite determinarea cu precizie a numărului şi duratei apneilor. Prelucrarea semnalului brut (filtrare, amplificare, integrare) duce la obţinerea unei înregistrări de calitate comparabilă cu pneumotahograful. Analiza sunetelor traheale este singura metodă care permite aprecierea severităţii sforăitului care însoţeşte în mod constant apneile şi hipopneile în SAOS.

Înregistrarea mişcărilor respiratorii se poate realiza fie folosind 2 centuri elastice, la nivelul toracelui şi abdomenului, fie măsurând presiunea esofagiană.

- Centurile elastice plasate în punctele de expansiune maximă toracică şi abdominală conţin conductori electrici sensibili la variaţiile de tensiune determinate de modificarea circumferinţei toraco-abdominale. Un incovenient al acestei metode este marea sa sensibilitate la schimbările de poziţie a corpului care pot produce alterări ale semnalului.
- Înregistrarea continuă a presiunii esofagiene reprezintă metoda de referinţă pentru analiza mişcărilor respiratorii. Prin intermediul unei sonde cu balonaş plasată în esofag, se măsoară variaţiile presiunii pleurale determinate de mişcările respiratorii. În funcţie de valoarea presiunii măsurate, se poate stabili cu precizie dacă este vorba de apnei şi hipopnei obstructive sau centrale. Deşi deosebit de utilă pentru analiza respiraţiei în somn, determinarea presiunii esofagiene este o metodă greu suportată de pacienţi şi care poate prin ea însăşi să producă modificări ale somnului.

Modificările gazelor sanguine pot fi înregistrate cu ajutorul unui *pulsoximetru*. Acesta măsoară transmisia luminii cu lungime de undă determinată prin patul vascular arterial pulsatil (lobul urechii sau extremitatea unui deget) prin intermediul diferenţei de absorbţie între oxihemoglobină şi hemoglobina redusă. Pulsoximetrul înregistrează deci variaţiile oxigenării sanguine induse de modificările ventilaţiei, identificând desaturările nocturne produse de apneile şi hipopneile din

Scanned with OKEN Scanner

somn. Ansamblul informaţiilor înregistrate pe toată durata nopţii este rezumat sub forma unei reprezentări grafice a saturaţiei oxihemoglobinei în funcţie de timp.

c) *Electrocardiograma* este un parametru uzual al înregistrărilor polisomnografice care detectează tulburările ritmului cardiac sau ale conducerii miocardice asociate tulburărilor respiratorii din somn. O singură derivaţie precordială cu viteză de înregistrare comună cu a celorlalţi electrozi ai poligrafului, este suficientă pentru analiza tulburărilor nocturne de ritm cardiac.

Interpretarea traseelor polisomnografice prelucrate şi stocate computerizat presupune identificarea modificărilor respiratorii, stabilirea duratei şi numărului lor, precum şi a originii lor centrale sau obstructive. De asemeni este necesară determinarea stadiilor somnului şi corelarea lor cu modificările respiratorii şi saturaţia oxihemoglobinei. În prezenţa SAOS, polisomnografia pune în evidenţă prezenţa apneilor obstructive sau mixte, care coincid cu episoadele de desaturare, sunt mai frecvente şi cu durată mai mare în somnul paradoxal (REM).

Apneea este definită ca întreruperea completă a debitelor aeriene pentru cel puţin 10 secunde. *Hipopneea* poate fi definită prin scăderea cu 50% a debitelor ventilatorii, asociată cu o desaturare de minimum 3% faţă de saturaţia de bază. Ca şi apneea, hipopneea durează cel puţin 10 sec.

Pentru confirmarea diagnosticului de SAOS, la un bolnav prezentând somnolenţă diurnă neexplicată de alţi factori trebuie ca pe durata fiecărei ore de somn să se înregistreze cel puţin 5 evenimente respiratorii din categoria apneilor sau hipopneilor obstructive.[38] În funcţie de numărul acestor evenimente, se calculeaza indicele de apnei si hipopnei (IAH), cu ajutorul caruia se apreciaza *gravitatea* sindromului apneilor în somn:

- uşor - între 5 şi 15 evenimente respiratorii/oră de somn;
- moderat - între 15 şi 30 evenimente respiratorii/oră de somn;
- sever - peste 30 evenimente respiratorii/oră de somn.

De asemeni, în funcţie de predominanta apneilor obstructive sau centrale, se stabileşte tipul sindromului - obstructiv sau central - pentru a se institui tratamentul corespunzător fiecăruia.

Polisomnografia este esenţială şi în *diagnosticul diferenţial* al "overlap syndrome" faţă de simplele episoade de hipoxemie nocturnă ale bolnavilor cu BPOC. În general, pacienţii cu BPOC prezintă 3-4 episoade de desaturare nocturna, la cca. 90 minute interval, fiecare având o durată

Scanned with OKEN Scanner

de 30-45 minute, simultan cu înregistrarea EEG a perioadelor de somn paradoxal

Cu totul diferit este aspectul somnogramei la bolnavii cu BPOC şi SAOS care prezintă un grafic al saturaţiei oxihemoglobinei cu aspect "în dinţi de ferăstrău", cu 1-2 desaturări pe minut, corespunzator pauzelor respiratorii, şi revenire la valoarea normală între episoadele de apnee. De asemeni, polisomnografia releva faptul ca somnul bolnavilor cu "overlap syndrome" este fragmentat, cu scurte treziri ce marchează sfârşitul apneilor şi predominanţa somnului superficial în detrimentul somnului lent profund.

4. Tratamentul hipoxemiei nocturne la bolnavii cu BPOC

Implică o justă selecţie a cazurilor în funcţie de severitatea hipoxemiei, prezenţa hipercapniei, asocierea apneilor obstructive şi consecinţele cardiovasculare.

Necesitatea instituirii tratamentului la bolnavii cu BPOC care prezintă numai hipoxemie nocturnă tranzitorie este controversată. Întrucât o mare parte din pacienţii cu BPOC sunt mari fumători şi prezintă ischemie coronariană, tratamentul hipoventilaţiei nocturne este necesar la aceşti bolnavi.[18] Alternativele terapeutice variază între aportul suplimentar de O_2 în timpul nopţii, ventilaţia neinvazivă, analepticele respiratorii şi stimularea muşchilor inspiratori.

- **Oxigenoterapia**

Suplimentarea aportului nocturn de oxigen este o necesitate terapeutică la bolnavii cu BPOC care prezintă hipoxemie diurnă şi nocturnă. Conform recomandărilor American Thoracic Society (ATS) şi European Respiratory Society (ERS) oxigenoterapia cu durată minimă de 15 ore/zi este indicată la bolnavii cu BPOC a căror saturaţie diurnă (SaO_2) scade sub 88%.[1] Oxigenoterapia nocturnă îmbunătăţeşte oxigenarea în timpul somnului la pacienţii cu BPOC (9), deşi persistă câteva episoade de desaturare. Uneori, deşi primesc un supliment de oxigen în timpul nopţii, bolnavii prezintă agravarea tranzitorie a hipercapniei.[19] Se pare că acest fenomen apare mai frecvent la pacienţii cu "overlap syndrome" şi se datorează stimulării reduse a chemoreceptorilor periferici.

Oxigenoterapia nocturnă creşte durata de viaţă a acestor pacienţi prin prevenirea creşterii presiunii arteriale pulmonare în timpul somnului REM. La bolnavii cu BPOC şi hipoxemie severă, somnul se ameliorează odată cu instituirea oxigenoterapiei nocturne. Dacă totuşi somnul rămâne

Scanned with OKEN Scanner

fragmentat, iar bolnavul acuză cefalee matinală, este posibilă asocierea SAOS care necesită confirmare prin examen polisomnografic.

- **Ventilaţia nocturnă intermitentă cu presiune pozitivă pe mască nazală**

A fost iniţial folosită pentru bolnavii cu cifoscolioză şi afecţiuni neuromusculare. Faţă de oxigenoterapia de lungă durată, are avantajul de a restabili sensibilitatea chemoreceptorilor periferici care controlează respiraţia şi de a reduce oboseala muşchilor inspiratori.

Ventilaţia nocturnă cu presiune pozitivă nu este bine suportată de bolnavii cu BPOC sever[39] aşa încât indicaţiile ei se referă la pacienţii cu BPOC şi hipercapnie care se accentuează sub oxigenoterapie, precum şi la cei cu deficienţe în controlul respiraţiei. Ventilaţia noninvazivă intermitentă cu presiune pozitivă este o alternativă utilă la bolnavii cu probleme de acomodare faţă de oxigenoterapie de lungă durată şi ajută în unele cazuri la evitarea intubaţiei în exacerbările BPOC şi "overlap syndrome".

- **Ventilaţia cu presiune pozitivă continuă pe mască nazală (PPCN)**

Este indicată de elecţie în tratamentul apneilor obstructive şi mixte din "overlap syndrome". Efectul său de "atelă pneumatică" ajută la menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii superioare şi la diminuarea efortului musculaturii respiratorii.

Presiunea pozitivă continuă aplicată pe toată durata nopţii are efecte cardiovasculare favorabile, de scădere a postsarcinii ventriculului stâng (prin scăderea presiunilor intratoracice) şi de diminuare a activităţii sistemului nervos simpatic (prin corectarea desaturărilor nocturne şi a fragmentării somnului).[32]

Atât oxigenoterapia cât şi ventilaţia cu presiune pozitivă sunt tehnici costisitoare şi implică anumite constrângeri pentru pacient care este ataşat la un aparat a cărui prezenţă poate contribui prin ea însăşi la alterarea calităţii somnului. De aceea, în cazurile cu hipoxemie nocturnă izolată, se poate începe tratamentul cu metode mai puţin "invazive", de tipul analepticelor respiratorii.

- **Stimularea farmacologică a respiraţiei**

Este utilă la bolnavii cu BPOC al căror aparat respirator este capabil să răspundă comenzii de a creşte ventilaţia şi de a elimina astfel mai mult CO_2.

Almitrina stimulează chemoreceptorii periferici şi îmbunătăţeşte saturaţia nocturnă a oxihemoglobinei la pacienţii cu BPOC.[20] La bolnavii

Scanned with OKEN Scanner

cu "overlap syndrome", almitrina nu modifică structura somnului şi nici numărul de evenimente respiratorii, dar reduce semnificativ durata medie a apneilor obstructive.

Progesteronul stimulează ventilaţia prin intermediul hipotalamusului[18]. Medroxiprogesteronul acetat şi chlormadinonul acetat scad presiunea arterială a CO_2 în stare de veghe şi în somnul lent. De asemeni, cresc saturaţia nocturnă a oxigenului şi răspunsul ventilator la CO_2. Unii autori[27] sugerează că medroxiprogesteronul în doza de 20-40 mg de 3 ori/zi are un efect benefic asupra pacienţilor obezi care prezintă un sindrom de hipoventilaţie alveolară însoţit de apnei obstructive în somn.

Protriptilina în doză de 20 mg/zi suprimă somnul paradoxal şi evită astfel apariţia desaturărilor severe ale bolnavilor cu BPOC precum şi apneile prelungite din SAOS. Series şi col.[36] sugerează că proptiptilina îmbunătăţeşte oxigenarea sângelui arterial şi scade $PaCO_2$ la bolnavii cu BPOC, dar are dezavantajul de a produce efecte secundare de tipul disuriei şi senzaţiei de uscăciune a mucoaselor.

Acetazolamida, inhibitor al anhidrazei carbonice, stimulează ventilaţia prin acidoză metabolică. La bolnavii cu BPOC şi hipercapnie îmbunătăţeşte saturaţia nocturnă a oxigenului şi creşte presiunea arterială a oxigenului în timpul zilei.
În ceea ce priveşte efectul asupra apneilor, acetazolamida reduce numărul apneilor obstructive din SAOS. Acetazolamida este contrindicată la bolnavii cu hiponatremie, hipokaliemie, acidoză, insuficienţă hepatică sau renală.

Prethcamida (micoren) este un analeptic central care stimulează ventilaţia la pacienţii cu insuficienţă respiratorie cronică.

Teofilina are un efect stimulator central asupra ventilaţiei, produce bronhodilataţie şi creşte contractilitatea muşchilor respiratori, având binecunoscute efecte benefice la bolnavii cu BPOC. Totuşi, în "overlap syndrome" indicaţia teofilinei este limitată de alterarea calităţii somnului şi de efectul favorabil numai asupra apneilor centrale, fără influenţă asupra apneilor obstructive.

- **Evitarea utilizării sedativelor, diureticelor de ansă şi alcoolului**

Adeseori, bolnavii cu BPOC folosesc hipnoticele şi sedativele pentru a-şi îmbunătăţi somnul. Totuşi ele sunt contrindicate la pacienţii

Scanned with OKEN Scanner

hipercapnici deoarece scad răspunsul ventilator la CO_2 şi favorizează apariţia insuficienţei respiratorii cronice sau chiar acute. La pacienţii cu BPOC normocapnici, benzodiazepinele cresc frecvenţa şi severitatea desaturărilor nocturne, astfel încât utilizarea lor trebuie evitată. Până în prezent, un singur medicament, înrudit cu benzodiazepinele, numit zolpidem (Stilnox) nu influenţează respiraţia şi poate fi deci folosit în BPOC.

În ceea ce priveşte alcoolul, ingestia sa de către bolnavii cu BPOC produce scăderea saturaţiei nocturne a oxihemoglobinei, hipoxemie şI apariţia ectopiilor ventriculare. Consumul excesiv de alcool poate induce la bolnavii cu BPOC insuficienţă respiratorie şi hipercapnie, precum şi creşterea numărului hipopneilor şi desaturărilor în somn.
Aşadar consumul de alcool trebuie evitat, mai ales seara înainte de culcare.

În *concluzie*, tratamentul "overlap syndrome" este încă insuficient studiat şi clarificat. Oxigenoterapia este utilă numai dacă este asociată tratamentului specific al apneilor, de exemplu prin presiune pozitivă continuă pe mască nazală, sau prin intervenţie chirurgicala de corecţie a unor modificari anatomice oro-faringiene. Această concluzie a fost sugerată iniţial de Fletcher şi col.[15] care au arătat că la bolnavii cu BPOC şi SAOS s-a obţinut ameliorarea valorilor diurne ale gazelor sanguine şi scăderea presiunii arteriale pulmonare numai după suprimarea apenilor din somn, respectiv prin traheostomie.

Tratamentul modern al apneilor obstructive din somn nu mai recurge în cazuri extreme la traheostomie, metoda de elecţie fiind în prezent ventilaţia cu presiune pozitivă continuă pe mască nazală. De asemeni, aşa cum s-a menţionat anterior, cazurile care prezintă modificări anatomice ale faringelui, cavităţilor nazale şi oaselor maxilare beneficiază de tratament chirurgical.

Întrucât obezitatea este un factor favorizant al obstrucţiei căilor respiratorii superioare şi al hipoventilaţiei alveolare, scăderea greutăţii corporale este un obiectiv important al tratamentului "overlap syndrome".

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie:

1. American Thoracic Society, 1995. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Am J Respir Crit Care Med; 152 (Suppl.5): 588-593.
2. Bateman JRM., Clarke S.U., Pavia D, Sheahan N.E., 1978, Reduction in clearance
3. of secretions from the human lung during sleep, J. Physiol., 284
4. Boysen P.G, Block A.J, Wynne J.W, Hunt L.A, Flick M.R, 1979. Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest; 76:536-542.
5. Catterall J.R, Douglas N.J, Calverley P.M.A, 1983. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. Am Rev Respir Dis; 128:24-29.
6. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R, 1995. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med; 151:82-86.
7. Chen H.I., Trang Y.R, 1989. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. Am Rev Respir Dis; 140: 907-909.
8. Connaughton J.J, Catterall J.R, Elton R.A, Stradling J.R, Douglas N.J, 1988. Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease? Am Rev Respir Dis; 138: 341-345.
9. Decramer M, Lacquet L.M., Fagard R, Rogiers P, 1994. Corticosteroids contribute to muscle dysfunction in chronic airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med; 150:11-16.
10. Douglas N.J, Calverley P.M.A, Leggett R.J.E, Brash H.M, Flenley D.C, Brezinova V, 1979. Transient hypoxemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema, Lancet; 1:1-4.
11. Douglas N.J, White D.P, Weil J.V, Pickett C.K, Zwillich C.W, 1982. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. Am Rev Respir Dis; 126:758-762.
12. Douglas N.J., 1990. Breathing during sleep in Chronic obstructive pulmonary disease. In Sleep and Breathing-second edition, vol.71 (Saunders N.A. and Sullivan C.E, Eds.): 695-712.
13. Fink B.R., 1961, Influence of cerebral activity in wakefulness on regulation of breathing. J. Appl. Physiol., 16, 15-20
14. Fitzpatrick M.F, McMahon G, Whyte K.F, Allen M, Tam R.C, Cotes P.M, Douglas N.J, 1993. Nocturnal desaturation and serum

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XIV
Indicaţiile chirurgicale în tratamentul BPOC-ului

A îndepărta o parte dintr-un plămân sau din ambii plămâni la un pacient dispneic, oxigenodependent ar părea la o primă vedere un fapt imposibil de realizat. Totuşi, chirurgia pulmonară joacă un rol important în ameliorarea funcţiei respiratorii şi a calităţii vieţii la pacienţii cu BPOC sever.

Tehnicile operatorii care se efectuează în emfizemul pulmonar sunt:

1. Bulectomia.
2. Chirurgia de reducere a volumelor pulmonare.
3. Transplantul pulmonar.

1. BULECTOMIA

Rezecţia bulelor de emfizem este un procedeu chirurgical vechi. Incă din 1937 se găsesc comunicări privind tehnici de remodelare pulmonară vizând în special bulele de emfizem.

Prin îndepărtarea unei bule de emfizem ce nu contribuie la schimbările gazoase, plămânul subiacent este decomprimat, ccea ce duce la îmbunătăţirea funcţiei respiratorii.

La pacienţii cu BPOC, care nu prezintă modificări semnificative ale probelor ventilatorii, dar care radiologic au o bulă gigantă sau mai multe, care ocupă o treime sau peste 50% dintr-un hemitorace, ar trebui să li se propună intervenţia chirurgicală ca măsură profilactică, datorită riscului crescut de complicaţii (infecţii, pneumotorax, alterare permanentă a plămânului colabat subiacent).

A. INDICAŢIILE OPERATORII LA PACIENŢII FĂRĂ TULBURĂRI VENTILATORII IMPORTANTE (nondispneici) sunt generate de apariţia complicaţiilor:
   - pneumotoraxul
   - infectarea bulei de emfizem
   - durerea toracică
   - hemoptizia

Scanned with OKEN Scanner

1. Pneumotoraxul uni sau bilateral

Intervenţia chirurgicală este motivată de următoarele considerente:

- pneumotoraxul duce la apariţia unei importante disfuncţii ventilatorii la pacienţi deja compromişi respirator
- dificultăţi radiologice în diagnosticul pneumotoraxului când există bule multiple de emfizem
- pierderi aeriene prelungite, ce sunt rezolvate rar printr-un simplu drenaj pleural (ca în pneumotoraxul spontan primar)
- risc crescut de recidivă faţă de pacienţii cu pneumotorax spontan primar.

2. Infectarea bulei de emfizem

Infectarea bulelor de emfizem este rară, dar multe bule pot conţine lichid care este rezultatul unei reacţii inflamatorii secundare unui proces infecţios de vecinătate.In această situaţie nu este indicată intervenţia chirurgicală, deoarece resorbţia lichidului poate fi asociată cu sclerozarea sau dispariţia bulei (autobulectomie).

Bula infectată, cu prezenţa de lichid purulent în interior, trebuie tratată ca un abces pulmonar, caz în care indicaţia chirurgicală este pusă în următoarele situaţii:

- eşec al tratamentului medical, după 6 săptămâni
- suspiciune de neoplasm bronşic
- hemoptizie importantă
- ruptura abcesului în cavitatea pleurală, cu apariţia de piopneumotorax.

Înainte de a se interveni chirurgical sau la pacienţii cu tare asociate importante (cu risc anestezic şi chirurgical crescut), se va încerca tratarea bulei prin drenaj percutan.

3. Durerea toracică

Durerea toracică devine un simptom important odată cu agravarea emfizemului

pulmonar; poate fi retrosternală şi asociată efortului fizic, uneori mimând o angină pectorală.

Acest simptom este explicat prin distensia crescută a bulei (prin hiperinflaţia de efort), urmată de deplasarea mediastinului.

4. Hemoptizia

Prezenţa hemoptiziei la pacienţii cu emfizemul bulos se explică prin ruptura vaselor din pereţii bulelor sau a vaselor din bridele ce traversează bulele.

Inainte de interveţia chirurgicală trebuie explorat minuţios arborele bronşic pentru a fi siguri că sursa sângerarii este o bulă şi nu altă cauză (neoplasm bronhupulmonar).

Scanned with OKEN Scanner

B. INDICATIILE OPERATORII LA PACIENȚII DISPNEICI

Bulectomia la pacienții emfizematoși dispneici este indicată din următoarele motive:

- comprimarea plămânului subiacent bulei generează perturbări ale schimburilor gazoase, cu o scădere a raportului ventilație/perfuzie în acest teritoriu. Expansiunea plămânului colabat (după îndepărtarea bulei) permite o creștere a capacității vitale și o mai bună oxigenare;
- presiunea intratoracică crescută, generată de bulele mari crează perturbări hemodinamice importante.

Compresiunea expiratorie a sistemului arterial pulmonar și a returului venos sistemic determină scăderea debitului cardiac în repaus, dar mai ales la efort. Prin îndepărtarea bulelor mari se produce scăderea presiunii intratoracice, cu îmbunătățirea parametrilor hemodinamci și diminuarea dispneei;

- bulele localizate în lobii inferiori determină deterioarea funcției diafragmului; după bulectomie se obține o configurație cvasinormală a diafragmului, cu îmbunătățirea contractilității și implicit a funcției respiratorii;
- bulectomia permite o reducere a rezistenței fluxului expirator prin faptul că se produce o relaxare a presiunii peribronhice generate de compresiunea extrinsecă a căilor aeriene în zona de plămân colabat din jurul bulei;
- o altă motivație este reducerea spațiului mort prin îndepărtarea bulelor ce sunt sediul unui important spațiu neventilat.

Metodele de investigare a pacienților cu emfizem bulos sunt:

1. **Radiografia toracică standard PA + profil**, în inspir profund/expir profund.
2. **Computer tomografia toracica axială / în spirală** pentru a evidenția zonele buloase și pentru a face diagnosticul diferențial dintre un pneumotorax partial sau în pleură simfizată și o bulă gigantă de emfizem.
3. **Scintigrafia pulmonară de perfuzie**, ce va evidenția gradul de emfizem și va identifica cu exactitate zonele afixatoare.
4. **Probele ventilatorii standard**: CV, VEMS, DLCO (capacitatea de difuziune a plămânului la monoxidul de carbon).
5. **Măsurarea gazelor arteriale.**
6. **Aprecierea statusului pacientului** pentru evaluarea riscului operator:

- prezența bronșitei cronice

Scanned with OKEN Scanner

- bronhospasmul
- infecțiile pulmonare frecvente
- scădere în greutate importantă în ultimul timp
- fumatul
- dependența de corticosteroizi
- evaluarea funcției cardiace, hepatice, renale

Intervenția chirurgicală:

Pentru un rezultat postoperator cât mai bun se vor lua în considerare următoarele repere:

- pregătirea preoperatorie cât mai minuțioasă a pacientului:
  - fără semne de infecție pulmonară
  - diminuarea expectorației și a bronhospasmului
  - index de greutate pozitiv
  - exerciții fizice respiratorii efectuate în ambulator
  - compensare cardiacă/hepatică/renală
  - stoparea fumatului cu minim 6 săptămâni înaintea intervenției
- în caz de bilateralitate a leziunilor, se va lua în considerare intervenția secvențială dacă starea pacientului nu permite o operație într-un singur timp
- intraoperator: se va incerca evitarea pierderilor aeriene postoperator printr-o aerostază cât mai minuțioasă
- utilizarea de substanțe - lipici/cleiuri biradezive pe tranșa de sutură sau petec de pleură/pericard
- păstrarea a cât mai mult țesut pulmonar pentru o bună reexpansiune completă
- controlul durerii postoperatorii utilizând catetere intrapleurale sau peridurale
- fizioterapie toracică cât mai precoce (zona 2-3 postoperator)

Căile de acces în torace

a) toracotomia axilară minimă
b) toracotomia antero - laterală
c) sternotomia mediană (când se efectuează rezecții de bule bilateral)
d) chirurgia toracoscopică videoasistată - cea mai indicată metodă, este sigură și mai puțin traumatizantă, permițând o reducere a durerii din postoperator semnificativ față de cea dată de toracotomie

Ca metodă alternativă: drenajul exterior al bulei, utilizat temporar sau permanent la pacienții ce prezintă un risc chirurgical și anestezic crescut.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultate postoperatorii:

Mortalitatea este scăzută, variind în funcție de autori de la 11%, la pacienții cu emfizem sever sau infecție a bulei până la 2%, pe cazuri bine selecționate, cu o medie cuprinsă între 1% și 5 %.

Rezultatele funcționale depind de mărimea bulelor, bilateralitatea lor, gradul de compresiune pulmonară, starea plămânului subiacent și potențialul de reexpansiune, precum și de severitatea emfizemului.

In general, postoperator s-au obținut îmbunătățiri ale VEMS-ului între 50% - 200%, mentinîndu-se pe o perioadă de 5 ani la peste 50% din pacienți și între 20 - 30% la 10 ani, în funcție de gradul de degradare pulmonară datorită emfizemului.

2. CHIRURGIA DE REDUCERE A VOLUMELOR PULMONARE (CRVP):

Reprezintă o tehnică chirurgicală prin care se rezecă anumite părți din plămâni în scopul reducerii hiperinflației, care are ca obiective mărimea elasticității pulmonare, creșterea fluxurilor expiratorii și îmbunătățirea mecanicii mușchilor respiratori și ai diafragmului.

Evaluarea pacienților cu emfizem pulmonar in vederea selectarii pentru CRVP este MULTIDISCIPLINARĂ :

1. Radiografia toracică PA/profil, în expir/inspir profund, pentru a evalua gradul de hiperinflație, mișcările peretelui toracic și ale diafragmului. Relevă severitatea și distribuția emfizemului, prezența de leziuni pleurale sau pulmonare, infecții pulmonare, o neoplazie sau o afectare cardiovasculară.
2. Scintigrafia de perfuzie - se efectuează de rutină, arată clar zonele de emfizem sever, care sunt slab perfuzate. Se va efectua si raportul perfuzie/ventilatie.
3. Computer tomografia toracică axiala sau în spirala, asociată măsurarii cantitative pulmonare: permite obținerea de detalii privind locul și extensia emfizemului, evidențiază eventualele afecțiuni pulmonare asociate: bronșiectazii, infecții nesuspectate anterior, neoplazie pulmonară, leziuni pleurale.
4. Spirometria și pletismografia vor permite aprecierea corectă a funcțiilor ventilatorii și a gradului de bronhospasm. Se va evalua și toleranța la efort.
5. Evaluarea funcției cardiace și măsurarea presiunii în artera pulmonară.
6. Evaluarea funcțiilor hepatice și renală.

Scanned with OKEN Scanner

Pacienţii ideali pentru CRVP:

- emfizem pulmonar sever refractar la tratament medical corect
- dispnee importantă în repaus sau efort minim
- tratament cu corticosteroizi sub 10 mg/zi (prednison)
- capacitate de a efectua un program de reabilitare (fizio şi kinetoterapie) de 6 - 10 săptămâni preoperator
- vârsta sub 70 de ani şi fără tare asociate importante
- motivare a intervenţiei şi acceptarea riscului operator
- pacient stabil psihic
- oprirea fumatului cu cel puţin 6 luni preoperator
- status nutriţional satisfăcător
- VEMS de 20 - 35% faţă de cel teoretic
- hiperinflaţie importantă (capacitate pulmonară totală > 130% din cel teoretic)
- $PaCO_2$ < 55 mmHg
- capacitatea de difuziune pulmonară pentru CO > 20% din cel teoretic
- presiunea în artera pulmonară < 35 mmHg
- distribuţie heterogenă a ariilor hipoperfuzate
- capacitate de ventilare şi perfuzie a plămânului restant.

Pacienţi cu risc crescut pentru CRVP (contraindicaţii relative):

- prezenţa bronşitei sau astmului sever
- vârsta peste 70 de ani
- caşecsie sau obezitate gr.III
- pleurodeză sau toracotomie în antecedente
- disfuncţie severă a ventriculului stâng sau boală coronariană importantă
- deformare toracică dobândită (ex.: cifoscolioza)
- alcoolism cronic, drogdependenţi.
- distribuţie omogenă a emfizemului
- incapacitatea plămânului restant de a asigura ventilaţia şi perfuzia
- $PaCO_2$ >55 mmHg
- hipertensiune pulmonară (>35 mmHg)
- capacitatea de difuziune a plămânului pentru CO < 20% din cel teoretic.
- dependenţa de ventilator
- pacient instabil psihic

Tehnica operatorie constă în rezecarea de ţesut pulmonar (în special apical şi lateral), uni sau bilateral, cu ajutorul aparatelor de sutură

Scanned with OKEN Scanner

mecanică cu agrafe de tantal; tranşele de sutură vor fi întărite cu pleură parietală sau petec de pericard, iar atunci când este posibil, se va aplica pe sutură lipici de fibrină. Rolul acestor manevre este de a micşora riscul de pierderi aeriene postoperator.

Căile de abord în torace:

- toracotomie minimă axilară simplă sau video asistată,
- sternotomie mediană (în abordul bilateral),
- chirurgia toracoscopică videoasistată.

Morbiditatea postoperatorie este dată de:

- pierderile aeriene prelungite (între 10 - 50% dintre pacienți),
- infecțiile bronho-pulmonare,
- empiemul pleural,
- insuficiența cardiacă, tulburările de ritm cardiac,
- limitarea ventilatorie de cauză musculară (mai ales după toracotomie),
- decompensarea psihologică.

Complicațiile postoperatorii sunt:

- pneumonia/bronhopneumonia
- embolia pulmonară
- cavitatea restantă postoperatorie (prin incapacitatea plămânului restant de a ocupa întreaga cavitate toracică sau prin rezecția unei arii prea largi de țesut pulmonar)
- reintervenție pentru pierderi aeriene prelungite sau sângerare

Rezultatele postoperatori:

În centrele medicale cu echipe bine antrenate, mortalitatea se încadrează între 5 - 10% (prin insuficiență respiratorie, infecții pulmonare sau cauze cardiace).

Rezultatele funcționale la un an postoperator arată o îmbunătățire a VEMS-ului de până la 50% şi a CV cu 20 %, cu o scădere semnificativă a volumului rezidual (- 28 %).

Schimburile gazoase sunt îmbunătățite semnificativ: PaO_2+8 mmHg şi PCO_2-4 mmHg.

Toleranța la efort este crescută cu până la 48%, iar proporția de pacienți ce necesită oxigen suplimentar în repaus sau la efort este scăzută cu 50 - 70%.

Totuşi, aceste rezultate se deteriorează în timp (3-5 ani) datorită evoluției inexorabile a emfizemului pulmonar.

Scanned with OKEN Scanner

Concluziile privind CRVP sunt:

- în cazuri bine selecţionate, de emfizem periferic, neomogen, aduce beneficii importante pe o distanţă de 3 - 5 ani, în condiţiile în care speranţa de viaţă şi de confort a acestor pacienţi este de 1 - 2 ani
- costurile operatorii sunt relativ mici, dar mari în unităţile de terapie intensivă (necesitate de intubare prelungite, risc de infecţii, pierderi aeriene prelungite)
- tehnica este facilă, dar necesită utilizarea de aparate de natură mecanică performante, cleiuri biologice (care au costuri ridicate)

3. TRANSPLANTUL PULMONAR

La pacienţii cu emfizem pulmonar sever, pe cazuri bine selecţionate, transplantul pulmonar a permis o îmbunătăţire importantă a calităţii vieţii, a statusului funcţional şi a speranţei de viaţă.

Indicaţiile de transplant pulmonar:

- emfizem pulmonar sever:
  - VEMS < 35% din cel teoretic
  - PaO_2 < 55 - 60 mmHg
  - $PaCO_2$ > 55 mmHg
  - hipertensiune pulmonară secundară
- eşec al tratamentului medical
- speranţa de viaţă scăzută
- toleranţa de efort foarte redusă
- funcţie cardiacă normală, fără semne de leziuni coronariene
- pacient ambulator cu potenţial de reabilitare
- status nutriţional acceptabil
- profil psihosocial satisfăcător şi un suport emoţional familial
- status financiar corespunzător

Tipurile de transplant sunt:

- unilateral
- bilateral secvenţial
- cord-plămân

Complicaţiile postoperatorii:

- infecţii pulmonare bacteriene, virale, fungice
- hemoragia postoperatorie

Scanned with OKEN Scanner

- complicații anastomotice - necesită verificare bronhoscopică şi eventual reintervenție pentru o rezolvare a fistulei bronşice sau recalibrare bronşică (pentru a preîntâmpina apariția stenozei bronşice)
- hipertensiunea pulmonară şi hipoxemia - apare ca urmare a stenozei la locul de anastomoză a arterei pulmonare
- complicații ale spațiului pleural: pneumotorax, pleurezia, empiemul pleural
- rejectul de grefă - care poate fi acut sau cronic.

Rezultatele postoperatorii:

Îmbunătățirea tehnicii operatorii, a selecției pacienților şi a îngrijirilor postoperatorii a permis scăderea mortalității perioperatorii. Astfel, Spray (1997) de la Universitatea de Medicină din Washington raportează o mortalitate de 3% la o lună, 12% la 1 an, 14% la 2 ani şi 49% la 5 ani, la transplantul unipulmonar.

In general, nu există diferențe semnificative între mortalitatea pe transplant uni sau bilateral.

Supraviețuirea la distanță de 3 şi 5 ani după transplant este în medie de 50% (între 40 şi 68%).

Deşi rezultatele sunt încurajatoare transplantul pulmonar este limitat de existența donatorilor (ce a scăzut semnificativ în ultimii ani).

O altă limitare în afectarea transplantului pulmonar este costul foarte mare, nu numai perioperator ci şi postoperator, datorită complicațiilor şi a tratamentului imunosupresiv.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie:

1. Deslauriers J and LeBlanc P. General Thoracic Surgery - Fifth Edition, vol. 1, Thomas Schields - Chapter 83, pag. 1001 - 1038, Ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
2. Laros CD, Gelissen HJ, Bergstein PG, Van den Bosch JM, Vanderschueren RG, Westermann CJ, et all. Bullectomy for giant bullae in emphysema. J.Thorac Cardiovasc Surg, 1986; 91: 63-70.
3. Russi EW, Stammberger U, Weder W. Lung volume reduction surgery for emphysema. Eur Respir J, 1997; 10: 208-18.
4. Albert RK, Lewis S, Wood D, Benditt JO. Economic aspects of lung volume reduction Surgery, Chest 1996;110:1068 - 71.
5. O'Brien GM, Furukama S, Kuzuma AM, Cordova CF, Criner JC. Improvement in Lung Function, Exercise and Quality of Life in Hypercapnic COPD Patients After Lung/ volume Reduction Surgery, Chest 1999,115: 75/85.
6. Gierda SD, Yusen DR, Villanueva AI, Pilgram KT, Slone RM, Lefrak SS, Cooper JD. Patient Selection for Lung volume Reduction Surgery: An objectiv Model Based on Prier Clinical Decisional and Quantitative CT Analysis: Chest 2000,117:991/998.
7. Lahrmann H, Wild M, Wanke T, Tscernko E, Wisser W, Klepetko W, Zwick H. Neural Drive to the Diaphragm After Lung volume Reduction Surgery - Chest 1999;118:1593-1600.
8. Gelg FA, McKenna JR, Brenner M, Schein JM, Yamel N, Fischel R. Lung Function 4 Years After Lung volume Reduction Surgery for Emphysema/ Chest 1999;116:16-15.
9. Rojers MR, Coxson OH, Sciurba CF, Keena JR, Whittall PK, Hogg CJ. Preoperation Severity of Emphysema Predictive of Improvement After Lung volume Reduction Surgery: use of CT Morphometry - Chest 2000/118:124-47.
10. Marciano D, Ferretti A, Breykowski J, Chates S, Fournier, Josepf ME. Flow Limitation and Dynamic Hyperinflation During Exercise in COPD Patients After Single Lung Transplatation - Chest 2000,118:1248-54
11. Flaherty RK, Kazerooni AE, Curtis LJ, Iannettoni M, Lange L, Schork MA, Martinez JF. Schost/term and Long/term Outcomes After Bilateral Lung volume Reduction Surgery: Prediction by Quantitative CT - Chest 2001/119 :1337-46.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XV
Reducerea volumului pulmonar pe cale endoscopică

Introducere

Chirurgia de reducere a volumului pulmonar (CRVP) este în prezent un tratament paleativ cu eficienţă demonstrată pentru un grup specific de pacienţi cu BPOC. Dispneea pacienţilor cu BPOC poate fi diminuată datorită modificărilor mecanice induse de rezecţia chirurgicală a unor porţiuni normale sau emfizematoase din plămân.

Rezecţia ţesutului pulmonar are un efect benefic, aparent paradoxal pentru aceşti pacienţi, deoarece permite o ventilaţie mai bună a plămanului restant. Aceasta se realizează prin diminuarea volumului rezidual în raport cu volumul pulmonar total. Efectul final este o creştere a VEMS-ului şi o reducere a dispneei.

În mod convenţional, CRVP se poate face prin deschiderea toracelui sau prin intervenţii toracoscopice. Pacientul este sub anestezie generală şi plămânul este rezecat cu ajutorul staplerelor. Procedura este traumatică pentru pacient şi de aceea mulţi pacienţi care sunt în vârstă sau care au şi alte afecţiuni nu pot beneficia de acest tratament.

Din acest motiv ar fi de dorit găsirea unei metode endoscopice, mai puţin agresivă, care să pună „în funcţiune" acelaşi mecanism de eficienţă cu al CRVP dar care sa evite intervenţia chirurgicala.

Aspecte teoretice

Reducerea volumului pulmonar pe cale endoscopică, a fost propusă ca o alternativă la metoda chirurgicală pentru pacienţii care nu ar supravieţui intervenţei chirurgicale.

Metoda endoscopică utilizează proprietatea "naturală" a unui lob sau segment pulmonar de a se colaba atunci când bronşia care îl deserveşte este complet obstruată. Pe baza acestui fenomen de „atelectazie de corp străin" a apărut ideea de a crea o obstrucţie bronşică iatrogenă în bronşiile lobare superioare care să inducă colabarea lobilor superiori şi astfel reducerea volumului acestor lobi.

Scanned with OKEN Scanner

Diferența de volum între țesutul pulmonar aerat și cel colabat este foarte mare, deci o atelectazie ar reduce în mod semnificativ volumul lobilor superiori. Această reducere de volum ar îmbunătăți raportul dintre volumul pulmonar rezidual și volumul pulmonar total. Deci, în final, rezultatul procedurii ar fi similar din punct de vedere al parametrilor mecanici, cu rezultatul intervenției chirurgicale de reducere a volumului pulmonar și ar duce la creșterea VEMS-ului și reducerea dispneei la pacienții cu BPOC.

Scurt istoric

Primele date teoretice cu privire la reducerea endoscopică a volumului pulmonar au fost publicate în revista „Pneumologia" în septembrie 2000.[5] Deși discuții confidențiale au avut loc și înainte de septembrie 2000 majoritatea celor implicați au respins, sau au ignorat ideea. Ca urmare, tot ce s-a putut face la acel moment a fost o menționare scurtă a metodei endoscopice în finalul unui editorial despre BPOC.

Deoarece nu existau alte publicații care să menționeze în mod explicit această metodă, tot în septembrie 2000 am propus instituției in care lucram (Imperial College) evaluarea spre patentarea a unui posibil dispozitiv care ar putea fi utilizat pentru reducerea endoscopică a volumului pulmonar. Evaluarea a fost foarte lentă și a fost întreruptă brusc de publicarea pe 21 ianuarie 2001 a unui patent cu acoperire mondială, care prezenta un dispozitiv asemănător de reducere endoscopică a volumului pulmonar prin obstrucție bronșică. Apariția acestui patent a fost urmata la două saptamani de publicarea unui al doilea patent, pentru o metoda identică, dar cu un dispozitiv de obstrucție doar puțin diferit, iar ulterior, a apărut și patentul nr 3. Concluzia celor de la Imperial College a fost că dacă trei centre americane au patentat independent aceiași idee, atunci poate că ideea merită totuși mai multă atenție...

Patentarea ideii de către americani a avut din punctul de vedere academic un efect benefic. Dacă până în ianuarie 2001 oricine auzea de obstrucție bronșică pentru reducerea volumului pulmonar ridica circumspect din umeri, după ianuarie, aceleași persoane au început să studieze mai serios posibilitatea de a testa aceasta ipoteză. Ca urmare și publicarea inițială din „Pneumologia" a fost „întărită" de o scrisoare în revista *The Lancet*[6] și de un alt articol în „Pneumologia" - cu mai multe detalii despre metodă și pe baza căruia este scris acest capitol.

Scanned with OKEN Scanner

Convingerea factorilor de decizie de la Royal Brompton şi Imperial College de a începe un program de cercetare a metodei endoscopice a fost în continuare anevoioasă şi a durat probabil mult mai mult decât ar fi durat în alte instituţii. Conservatorismul Britanic este de notorietate, însă exemplu de aici explică de ce americanii sunt cu câţiva ani înaintea englezilor. Abia în ianuarie 2002 suntem în măsură să începem tratarea experimentală a primilor pacienţi în Londra. În acest interval însă am aflat că, aproape simultan, şi alte centre din lume s-au gandit la aceiaşi metodă, fiecare cu o anumită particularitate şi cu o abordare specifică. Dar în afară de articolele menţionate, doar grupul lui Ingenito *et al.* din Boston a publicat în august 2001 dovezi pe animal care confirmă că reducerea bronhoscopică a volumului pulmonar este o alternativă eficientă şi cu mai puţine complicaţii decât metoda chirurgicală.

Am ţinut să precizez aceste detalii fiindcă, am învăţat două lecţii importante din această experienţă:

- oricât de bună ar fi o idee pe care o ai, dacă nu eşti la locul potrivit şi la momentul potrivit, nu te ia nimeni în seamă.
- oricăt de stupida ar părea ideea pe care o ai, dacă nu o publici într-o formă sau alta (indiferent de ce te sfătuiesc persoanele din jurul tău), atunci nu are nici o valoare.

Câteva detalii tehnice

Primul patent publicat în ianuarie 2000 aparţine unei echipe din Palo Alto, California care, în mod independent, a fost prima care a protejat aspectele teoretice şi metodologice ale reducerii volumului pulmonar pe cale endoscopică (WO01/02042).

Patentul WO01/02042 conţine detalii despre conceptul de izolare a unor părţi din plămân prin obstrucţie bronşică pentru a induce atelectazie şi, deci, reducerea volumului pulmonar. Patentul este proprietatea companiei Pulmonx, care a fost special nou înfiinţată pentru a comercializa această tehnică -un lucru de altfel des întâlnit în SUA.

Metoda celor de la Pulmonx presupune o intervenţie în doi timpi. Pe scurt:

I. În prima etapă bronhoscopistul izolează şi aspiră aerul din lobul ţintă (de preferat lobii superiori). Acest lucru se realizează prin introducerea unui cateter „teacă", căptuşit cu un balon, pe suprafaţa externă a unui fibrobronhoscop pediatric. Bronhoscopul

Scanned with OKEN Scanner

este direcţionat în bronşia ţintă, după care, prin umflarea balonului, se izolează lobul respectiv. Aerul din lob este apoi aspirat printr-un lumen al cateterului. Aceasta, cel puţin teoretic, ar trebui să ducă la colabarea imediată a lobului ţintă.

II. În etapa a doua (imediată) bronşia ţintă este obstruată cu un dispozitiv permanent sau reversibil. Obsturcţia se realizează cu un dispozitiv mecanic asemănător unui sent blocat la unul din capete. Acest stent ar putea fi realizat dintr-o structură metalică expandabilă şi un înveliş de silicon impermeabil pentru aer (însă detaliile exacte cu privire la designul dispozitivului sunt confidenţiale şi nu sunt prezentate de Pulmonx). După realizarea obstrucţiei atât cateterul cât şi bronhoscopul sunt retrase din plămân.

Patentul deţinut de Pulmonx acoperă o diversitate de variaţiuni a acestei metode, iar celelalte două patente apărute ulterior sunt asemănătoare.

Pe data de 7 februarie 2001, Closure Medical Corp., şi Walter Reed Army Medical Center au anunţat într-un comunicat de presă publicat în Medical Industry Today (http://www.medicaldata.com/) că lucrează la testarea unui adeziv medical care ar putea fi folosit pentru o procedură bronhoscopică în tratamentul pacienţilor cu emfizem. Acest proiect este independent de Pulmonx, însă patentul celor de la Pulmonx acoperă şi metoda folosită de Closure. 7

Closure Medical afirmă că în baza unui contract de cercetare cu Walter Reed Army Medical Center (WRAMC) în Washington D.C. şi cu Uniformed Services University of the Health Sciences în Bethesda, Md, vor desfăşura proiecte de cercetare pe animal legate de dezvoltarea unei metode endoscopice de reducere a volumului pulmonar. Studiile vor fi conduse de Dr. Eric Mair, director de otolaryngology pediatrică la WRAMC.

Pe scurt, Closure Medical susţine că va obţine obstrucţia bronşică cu ajutorul unui adeziv asemănător superglu-ului (pe bază de cianoacrilat). Acesta va fi introdus endobronşic printr-un cateter inserat în canalul de lucru al bronhoscopului flexibil. Odată bronşia obstruată, ţesutul pulmonar distal se va colaba, făcând astfel loc pentru expansiunea plămânului restant.

Într-un studiu de fezabilitate incheiat la WRAMC, adezivul medical al celor de la Closure Medical a fost introdus cu ajutorul unui bronhoscop şi un cateter în plămânii a 10 capre. La toate cele 10 animale

Scanned with OKEN Scanner

s-a obținut reducerea volumului pulmonar. Compania lucrează acum la optimizarea procedurii pentru studii clinice pe oameni. Toate aceste date trebuie însă acceptate cu reținere, deoarece încă nu au fost publicate în reviste medicale *peer review*.

În prezent (ianuarie 02) diverse alte centre din Statele Unite studiază posibilitatea de a reduce volumul pulmonar pe cale endoscopică, încercând să aplice în practică conceptul de obstrucție bronșică pentru a induce colaps pulmonar. De asemenea, și la Royal Brompton, Imperial College, Londra, a început un program de cercetare în acest domeniu, și probabil primele rezultate pe pacienți le vom comunica în a doua jumătate a anului 2002, interval în care se așteaptă și apariția altor rezultate de la alte centre din lume. Deși metoda de bază este „superpatentată" competiția pentru cea mai bună metodă și pentru design-ul dispozitivului cel mai eficient pentru reducerea endoscopică a volumului pulmonar este încă deschisă.

Bibliografie:

1. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow
2. limitation. Am J Respir Crit Care Med 1998, 157: 715-722
3. Fessler HE, Wise RA. Lung volume reduction surgery Is less Really
4. More? Am J Respir Crit Care Med 1999, 159: 1031-1035
5. Cranshaw J, Evans TW. Lung volume reduction surgery: a quality operation? Lancet 2001, 357: 650-651
6. Toma TP. Bronhopneumopatia cronica obstructiva sau de ce BPCO-ul nu-i
7. ca astmul (in Romanian). Pneumologia 2000 (Jul-Sept), 49: 187-191
8. Toma TP. Lung volume reduction (letter). Lancet 2001, 357: 1621
9. Toma TP. The Flexible Bronchoscopic Approach to Lung Volume Reduction. Pneumologia 2001 (Apr-Jun), 50: 97-100
10. Ingenito EP, Reilly JJ, Mentzer J, *et al.* Bronchoscopic volume reduction. A safe and effective alternative to surgical therapy for emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2001, 164: 295-301.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XVI
Cordul pulmonar cronic

Definiție; Incidență.

Sub această denumire, cardiologul american Paul D. White a descris încă din 1935, un tip aparte de patologie cardiacă pe care a întâlnit-o în evoluția unor suferințe cronice ale aparatului respirator, deschizând calea spre numeroase cercetări legate de fiecare verigă a relației cord-pulmon.[10] Astfel, s-a putut ajunge la un consens definitoriu, încă relativ dinamic, prin care cordul pulmonar cronic este considerat a fi afectare cronică a cordului drept prin hipertensiunea circulației pulmonare determinată numai de patologia cronică a funcției și/sau structurii aparatului respirator.

Termenii definiției exclud hipertensiunea pulmonară pasivă generală de patologia cordului stâng și hipertensiunea pulmonară hiperdinamică realizată prin malformații congenitale cu șunturi stânga-dreapta.[3,10]

Cordul pulmonar cronic este privit de unii cercetători ca o complicație posibilă a patologiei aparatului respirator, iar de alții ca o treaptă evolutivă. Argumentele pro sau contra sînt mai puțin importante decât recunoașterea sa în cadrul tabloului evolutiv al unei boli pulmonare cronice, deoarece implică o conduită terapeutică adecvată și un prognostic aparte.

Incidența reală a cordului pulmonar cronic este greu de stabilit din cauza lipsei unor studii sistematice în acest sens și datorită posibilității de subevaluare diagnostică în etapa clinică, după cum s-a dovedit prin studii necropsice pe pacienți decedați cu patologie pulmonară cronică.

Având în vedere locul important pe care îl ocupă în morbiditatea și mortalitatea generală bolile aparatului respirator și în special bronșita cronică sau/și emfizemul pulmonar, este de înțeles posibilitatea existenței unui număr mare de cazuri cu afectare secundară a cordului drept. În studiile statistice publicate de Braunwald, cordul pulmonar cronic reprezintă 30-40% din cauzele de insuficiență cardiacă în Anglia și la 10-30% în SUA.[3] Observațiile personale, concordante cu cele din literatură

Scanned with OKEN Scanner

au arătat existența unui maxim de frecvență între 50 și 70 ani, cu o preponderență la bărbați în raport de 3,3/1 față de femei și cu o etiologie obstructivă bronșică de peste 80%.

Etiopatogenia cordului pulmonar cronic

Vascularizația pulmonară totală este tributară micii circulații, care realizează circuitul sanguin între venele cave - atriul drept - ventriculul drept - artera pulmonară cu ramurile sale - capilare pulmonare - vene pulmonare - atriul stâng și marii circulații prin arterele și venele bronșice. Patologia cronică a aparatului respirator modifică prin mecanisme diferite circulația funcțională, deci mica circulație, care este un sistem de joasă presiune transformând-o într-un sistem de înaltă presiune, cu consecințe asupra structurii și funcției ventriculului drept inițial, apoi asupra întregului cord și a marii circulații. Rețeaua vasculară pulmonară urmează traiectul arborelui bronșic în aceeași teacă de țesut conjunctiv, ceea ce explică unele mecanisme de agresiune și inițiere a hipertensiunii pulmonare. Ca urmare a faptului că regimul de presiune în artera pulmonară este normal mult scăzut față de cel aortic (presiunea sistolică în artera pulmonară = 22 - 30 mmHg; presiunea diastolică = 7-12 mmHg; presiunea medie = 12-18 mmHg) și grosimea peretelui trunchiului arterei pulmonare e mai mică, reprezentând până la o jumătate din grosimea peretelui aortic, datorită scăderii cantității de țesut elastic și muscular neted din structură. Din punct de vedere structural și funcțional se descriu 4 zone arteriale importante: zona trunchiului arterei pulmonare până la a 5-a segmentare, formată din artere elastice, având în tunica medie mai mult de 5 lamine elastice; zona arterelor cu diametru dominant între 2000 µm - 150 µm, formată din artere musculare, având în tunica medie între 2 și 5 lamine elastice și un strat continuu de mușchi neted; zona arterelor cu diametru dominant între 150 µm - 75 µm, formată din artere parțial musculare, având în tunica medie musculatura netedă dispusă spiralat și zona arterelor non-musculare, cu diametrul în general cuprins între 75 µm - 30 µm, deosebite de capilarele pulmonare prin dimensiuni și distribuție. Arterele mici musculare și cele parțial musculare, care însoțesc bronșiile respiratorii și ductele alveolare reprezintă arterele de rezistență, deoarece la acest nivel al schimburilor gazoase se inițiază reflexul vasoconstrictor hipoxic descris de von Euler și Liljestrand în 1946. Acest reflex vasoconstrictor hipoxic se inițiază rapid, în 1-5' și tot atât de rapid este reversibil, realizarea lui fiind posibilă și pe plămân denervat, fenomen demonstrat de Duke în 1951.[10] Stimulul

Scanned with OKEN Scanner

vasoconstrictor hipoxic se propagă dinspre musculatura netedă spiralată spre pătura musculară continuă a arterelor musculare, deci retrograd, ceea ce determină extensia şi amplificarea efectului, stabilindu-se astfel un control activ al fluxului sanguin pulmonar. Reglajul debitului sanguin se face şi prin controlul nervos vegetativ al vasomotricităţii, prin intermediul fibrelor adrenergice şi colinergice, mult mai puţin reprezentate în mica circulaţie faţă de marea circulaţie, precum şi prin neuropeptide. Capilarele pulmonare, formate din pătură de celule endoteliale susţinută de o membrană bazată în contact cu peretele celular alveolar şi din pericite cu rol contractil, formează o vastă reţea de vase scurte şi bogate care încojoară fiecare alveolă. Normal, funcţionarea capilarelor este dependentă de presiunea gazelor alveolare. Volumul sanguin cuprins în teritoriul vascular al micii circulaţii este de aproximativ 900 ml, din care 150-200 ml constituie volumul de umplere capilară necesar schimburilor gazoase, dar poate creşte la normal, cu încă 500 ml fără consecinţe presionale datorită rezistenţelor scăzute la fluxul sanguin şi datorită fenomenului de recrutare al teritoriilor arteriale nesolicitate (teritoriu dependent de jocul de presiuni alveolare, presiune gravitaţională şi presiune hidrostatică). Mica circulaţie este cea care trebuie să asigure schimburile gazoase necesare supravieţuirii, prin adaptarea continuă a volumelor circulante sanguine la volumele de aer mobilizate prin dinamica ventilatorie a aparatului respirator. Normal, raportul ventilaţiei/perfuzie (V/Q) este 0,8 ceea ce înseamnă că la nivelul alveolocapilar 4 litri de aer trebuie să vină în contact cu 5 litri de sânge pentru a se asigura presiunea corectă a gazelor sanguine. Dacă la o ventilaţie alveolară normală, perfuzia sanguină este redusă gradat, aşa cum se întâmplă în patologia distructivă sau ocluzivă a vascularizaţiei pulmonare, presiunea O_2 din sângele venos pulmonar scade, dar presiunea CO_2 poate rămâne normală prin difuzibilitate mai mare. În situaţia când ventilaţia alveolară scade, dar perfuzia sanguină alveolară se menţine, aşa cum se întâmplă în patologia obstructivă bronhopulmonară, în infiltraţii pulmonare, atelectazii sau anomalii ale dinamicii ventilatorii, se produce scăderea presiunii O_2 alveolar şi în sângele venos pulmonar, dar şi creşterea presiunii sanguine a CO_2. în general, în zonele pulmonare hipoventilate, fenomenele vasoconstrictoare hipoxice iniţiază fenomene de şuntare, cu devierea circulaţiei spre zonele ventilate pentru restabilirea, în măsura posibilului, a raportului normal ventilaţie/perfuzie. În patologia umană, cele 2 situaţii de dezechilibru izolat ventilaţie sau perfuzie, se întâlnesc mai rar, de obicei coexistând, dar cu anumită dominantă. Consecinţele sunt exprimate în primul rând prin hipoxemie, cu efect puternic vasoconstrictor local (şi numeroase alte consecinţe

Scanned with OKEN Scanner

generale) şi prin posibila hipercapnie, care îşi exercită efectul prin intermediul acidozei sanguine pe care o determină şi care iniţiază procese cu rezultat vasoconstrictor, deci amplifică creşterea rezistenţei vasculare pulmonare.[9,10]

Din analiza posibilităţilor de modificare a raportului V/Q rezultă 2 mecanisme importante de iniţiere a hipertensiunii în mica circulaţie. Un mecanism rezultă din afectarea anatomică a patului vascular pulmonar, în această situaţie hipertensiunea pulmonară se realizează progresiv, proporţional cu rata distrucţiei vasculare şi cu o dinamică dependentă de aceasta, având astfel un caracter permanent, cu posibilităţi relativ scăzute de reversibilitate, cel mult de stabilizare. în practică, această formă de hipertensiune pulmonară se realizează tardiv în evoluţia patologiei iniţiatoare, atunci când patul vascular pulmonar se reduce la aproximativ 70%.

Al doilea mecanism rezultă din modificarea dinamică a rezistenţelor vasculare pulmonare prin vasoconstricţie realizată de intricarea vasoconstricţiei hipoxice, cu vasoconstricţia determinată de eliberarea de substanţe vasoactive din endoteliul vascular agresat de acidoză şi hipoxemie şi vasoconstricţia mediată prin sistemul nervos vegetativ.[23] Acest tip de hipertensiune pulmonară are o dinamică permanentă, dar cu cât survine mai frecvent şi pe durată mai mare, cu atât va genera modificări anatomopatologice vasculare pulmonare mai ample şi mai extinse, care tind să-i confere un fond de stabilitate. Acest tip de hipertensiune arterială pulmonară este cel mai frecvent şi are cel mai mare beneficiu terapeutic.

Ambele mecanisme, prin hipertensiunea pulmonară creată, determină modificări anatomice şi funcţionale ale ventriculului drept şi iniţiază un lanţ de evenimente fiziopatologice particulare, cu consecinţe clinice şi terapeutice distincte. în 1980, Herzog[10] a sistematizat 3 categorii importante etiopatogenic de cord pulmonar cronic sub denumirile de cord pulmonar cronic formă funcţională, cord pulmonar cronic formă parenchimatoasă şi cord pulmonar cronic formă vasculară. Acestor categorii le corespund următoarele mecanisme de iniţiere a hipertensiunii pulmonare şi tipuri de patologie a aparatului respirator.[3,9,10,22]

I. **CPC forma funcţională** - realizat prin vasoconstricţia hipoxică a sindroamelor de hipoventilaţie:

1. Obstrucţia căilor aeriene:
   a. obstrucţia căilor aeriene superioare: hipertrofii amigdaliene, polipoză nazală sau laringiană, modificări de piramidă nazală, sinusuri şi luetă, apneea somnului forma obstructivă;

Scanned with OKEN Scanner

b. obstrucția căilor aeriene intratoracice: stenoze, tumori și compresiuni traheale, traheobronhomalacia, anomalii congenitale de alt tip traheobronșic, bronșită cronică și emfizemul pulmonar centrolobular, astmul bronșic complicat.

2. Patologia peretelui toracic și a pleurei: cifoza, scolioza sau cifo-scolioza, morb Pott, toracoplastii, pahipleurite, alte anomalii.
3. Patologia neuro-musculară:
   a. neuropatii: paralizii diafragmatice (frecvent prin chirurgia mediastinală sau cardiacă), poliomielită, scleroză laterală amiotrofică, sindrom Guillain-Barré, miastenia gravis, alte cauze.
   b. miopatii: distrofii musculare
4. Patologia centrilor nervoși de control a funcției ventilatorii:
   a. modificări funcționale: apneea somnului forma centrală, sindromul Pickwick, mixedem, anomalii metabolice (hipok, hipoMg, hipofosfatemia, alcaloză metabolică), utilizare inadecvată de sedative și narcotice
   b. modificări anatomice: leziuni vasculare cerebrale de diverse tipuri, tumori cerebrale
   c. modificări idiopatice: sindromul Ondine (hipoventilația alveolară primară), control nervos vegetativ alterat după meningo-encefalite sau intervenții pe creier
5. Boala hipoxică de altitudine.

II. **CPC forma parenchimatoasă** - realizat prin distrucție de pat vascular:

1. emfizemul pulmonar obstructiv (panlobular)
2. mucoviscidoza (fibroza chistică)
3. bronșiectazii difuze
4. patologie pulmonară infiltrativă și granulomatoze: tuberculoza, sarcoidoza, pneumoconioze, fibroza pulmonară idiopatică, colagenoze (în special sclerodermia), fibroza postradică, fibroze medicamentoase și de alte cauze, granulomatoze fungice și parazitare.

III. **CPC forma vasculară** - realizat prin ocluzia patului vascular pulmonar:

1. trombo-embolismul pulmonar de diferite cauze
2. hipertensiunea pulmonară primitivă
3. vasculite pulmonare în cadrul unor boli sistemice: colagenoze, arterita pulmonară granulomatoasă din sarcoidoză, vasculite imunoalergice, vasculite prin hepatite cronice și ciroză hepatică
4. stenoze arteriale pulmonare periferice

Scanned with OKEN Scanner

5. compresiuni ale arterelor pulmonare prin tumori, anevrisme, adenopatii sau fibroze mediastinale
6. hipertensiunea pulmonară medicamentoasă: droguri intravenoase, aminorex fumarat.

Fiziopatologia cordului pulmonar cronic

Dacă din punct de vedere etiopatogenic s-au analizat circumstanţele de producere ale hipertensiunii pulmonare în patologia cronică a aparatului respirator, fiziopatologic vor fi analizate modificările pe care hipertensiune pulmonară o dată iniţiată le va produce la rândul său chiar asupra aparatului care a generat-o, asupra cordului şi asupra marii circulaţii.

Hipertensiunea pulmonară, indiferent de mecanismul de producere, vasoconstrictor arterial pe vasele de rezistenţă, sau distrucţie de pat vascular, determină modificări anatomopatologice importante cu caracter distructiv al vaselor pulmonare asupra cărora se exercită.[11] Acest efect se poate constata la pacient prin reducerea progresivă a capacităţii de efort, deoarece creşterea debitului sanguin impusă de activitate sporită, nu mai poate fi acceptată de teritoriul vascular restant, fără creşteri suplimentare de presiune, dispărând şi posibilităţile de adaptare prin recrutare. În formele avansate de hipertensiune pulmonară, creşteri mici de debit determină creşteri mari de presiune. Agravarea stării circulatorii funcţionale pulmonare determină agravarea perturbării schimburilor gazoase cu evoluţia hipoxemiei. Ca fenomen adaptiv compensator se produce creşterea secreţiei renale de eritropoetină cu stimularea producţiei de hematii şi apariţia unei poliglobulii cu atât mai marcate cu cât hipoxia este mai severă, astfel că în timp nu numai că nu se mai poate restabili presiunea arterială de oxigen, ci dimpotrivă, prin vâscozitatea crescută pe care o determină, poliglobulia realizează fenomene de obstruare mai ales a micilor artere şi capilare, cu agravarea creşterii rezistenţelor vasculare.[4] La nivelul leziunilor endoteliale generate de hipoxie şi acidoză, vâscozitatea crescută determină iniţierea proceselor de tromboză in situ, care pot fi sau nu urmate de recanalizare prin fibrinoliza fiziologică.[14,24]

Ventriculul drept normal are pereţi subţiri (5mm), şi o formă semilunară pe secţiune transversală, este mult mai compliant şi mai adaptat decât ventriculul stâng pentru acoperirea necesităţilor de efectuare a acţiunii de pompă în condiţii de volum sanguin sporit, dar nu este adaptat pentru sarcini de presiune. În condiţiile creşterii presiunii arteriale pulmonare se produc modificări importante ale configuraţiei, ale

Scanned with OKEN Scanner

masei musculare şi ale funcţiei, agravate şi de hipoxemia şi acidoza cu efect inotrop negativ, de vâscozitatea crescută şi hipervolemia fazelor avansate.[12] Dezvoltarea lentă a hipertensiunii pulmonare determină dilataţia progresivă a cavităţii ventriculare drepte şi hipertrofia musculaturii, ceea ce împreună cu creşterea frecvenţei cardiace prin hipersimpaticotonie adaptativă, poate acoperi temporar necesităţile funcţionale, cu menţinerea fracţiei de ejecţie normale (≥45%) chiar şi în anumite limite de efort. În acest stadiu de cord pulmonar cronic compensat, modificările clinice şi electrocardiografice pot fi reduse, dar ecocardiografic bidimensional se constată modificarea ventriculului drept (dilataţie cavităţi, grosime sporită a peretelui liber). O creştere bruscă şi marcată a presiunii pulmonare prin efort inadecvat stadiului evolutiv, infecţii ale aparatului respiratorii sau alte cauze, determină o insuficienţă ventriculară dreaptă tranzitorie.

Creşterea progresivă a presiunii arteriale sistolice pulmonare, uneori peste 80 mmHg (deşi valorile trebuie apreciate în contextul etiopatogenic şi evolutiv al pacientului) se exprimă prin modificările decelabile clinic şi electrocardiografic ale ventriculului drept. Atunci când posibilităţile adaptative prin dilatare şi hipertrofie ale ventriculului drept sunt depăşite, se produc scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului drept sub 45%, creşterea volumului telediastolic, marcată regurgitare tricuspidiană cu creşterea presiunii atriale drepte şi stază în teritoriul venelor cave. Acest stadiu de cord pulmonar cronic decompensat, poate fi mai uşor diagnosticat. Este important de menţionat faptul că în hipertensiunea arterială pulmonară prin mecanism vasoconstrictor hipoxic, jocurile de presiune pot fi relativ ample şi rapide putând determina repetate episoade de insuficienţă cardiacă dreapta alternând cu perioade de remisiune uneori îndelungată, ce pot crea confunzii de orientare asupra diagnosticului. În cazul hipertensiunii arteriale pulmonare prin distrucţie de pat vascular pulmonar, afectarea cordului drept este tardivă, de regulă progresivă, cu posibilităţi reduse de stabilizare terapeutică.

Ventriculul stâng este afectat morfologic şi funcţional în cordul pulmonar cronic prin mecanisme complexe, iar disfuncţia acestuia determină agravarea hipertensiunii pulmonare.[8] Secundar hipertrofiei şi dilatării ventriculului drept prin suprasolicitare de presiune, se produce modificarea dinamicii septului interventricular (parte a cavităţii ventriculare stângi) cu apariţia mişcării paradoxale, cu bombare în cavitatea ventriculului stâng. La perturbarea dinamicii ventriculului stâng se adaugă tulburări de irigaţie coronariană şi contractilitate miocardică în condiţii de hipoxemie, acidoză şi vâscozitate crescută, cu atât mai grave

Scanned with OKEN Scanner

cu cât ateroscleroza coronariană este mai exprimată. O dată cu scăderea contractilității ventriculului stâng, se produce staza retrogradă cu creşterea presiunii în atriul stâng, venele pulmonare şi capilarele pulmonare reziduale. Deşi această eventualitate există şi determină agravarea hipertensiunii arteriale pulmonare, exprimarea clinică este puțin evidentă. În staza cronică există o tendință adaptivă a pacientului pulmonar cronic de a prefera ortopneea (datorită gravitației, volumele sanguine ale marii circulații tind să domine în zonele inferioare ale corpului scăzând staza pulmonară). Asupra circulației sistemice (marea circulație), instalarea cordului pulmonar cronic are influențe multiple. O dată cu apariția insuficienței ventriculare drepte se instalează scăderea debitului ventricular drept şi stază retrogradă în teritoriile venelor cave superioară şi inferioară. Ca urmare se produce şi scăderea debitului ventricular stâng (aport venos pulmonar scăzut), ceea ce determină apariția mecanismelor simpato-adrenergice de redistribuire a fluxului sanguin cu preferință pentru teritoriile vitale şi cu scăderea perfuziei renale, cutanate şi splanhnice. Această redistribuție sanguină sistemică are loc în condiții de hipoxemie, vâscozitate crescută şi stază în teritoriile cave, ceea ce determină un complex de particularități față de insuficiența cardiacă inițiată de cordul stâng. Astfel, scăderea perfuziei renale antrenează în mod obişnuit creşterea secreției de renină-angiotensină-aldosteron, cu retenție hidrosalină marcată, iar hipoxemia determină creşterea secreției de eritropoetină cu poliglobulie secundară. La nivel cutanat, fenomenul de redistribuție sanguină care ar trebui să scadă irigația, este contrabalansat de vasodilatația hipercapnică şi se crează aspectul particular de eritrocianoză cu tegumente calde. Staza şi hipoxia în teritoriul splanhnic determină un aspect de suferință viscerală, cu insuficiente metabolice exprimate în special hepatic, ceea ce limitează degradarea unei game largi de substanțe hormonale (inclusiv aldosteronul) şi explică unele asocieri patologice întâlnite mai frecvent în evoluția cordului pulmonar cronic (de ex: ulcer duodenal). La nivel cerebral, deşi ar trebui să existe protecție prin redistribuția sanguină, se constată modificări importante de comportament şi reactivitate datorită hipoxemiei, combinată cu vasodilatație hipercapnică şi vâscozitate sanguină crescută.

Toate aceste modificări fiziopatologice, enunțate sumar, explică particularitățile clinice şi terapeutice ale cordului pulmonar cronic. Una din particularitățile importante este despecificarea simptomatologiei în cadrul unor stări patologice supraadăugate cum ar fi infecțiile respiratorii sau chiar infarctul de miocard.

Scanned with OKEN Scanner

Modificări morfo-patologice în cordul pulmonar cronic

Indiferent de cauza hipertensiunii pulmonare, apar modificări anatomo-patologice comune, proporționale cu durata și severiatea acesteia.[11,12] Trunchiul arterei pulmonare și ramurile mari suferă procese active de degenerescentă aterosclerotică, dilatări anevrismale și tromboze.[14] În tunica medie arterială se produce fragmentarea și reducerea densității fibrelor elastice, concomitent cu creșterea cantității de mucopolizaharide cu formare de chisturi, aspectul general fiind de degenerescență chistică a mediei, iar consecințele se exprimă prin fragilitatea peretelui cu dilatări anevrismale sau rupturi. În trunchi și arterele elastice mari se constituie plăci de aterom, iar în arterele elastice mici se produce infiltratea difuză cu colesterol a intimei. Procesul de ateroscleroză a arterei pulmonare nu este dependent de vârsta pacientului, ci de durata și severitatea hipertensiunii pulmonare. În arterele musculare se produce hipertrofia musculaturii netede, crește proporția de colagen și fibroblasti, crește grosimea laminei elastice, se hipertrofiază și hiperplaziază celulele endoteliale. Arterele pulmonare parțial musculare sau nonmusculare suferă un proces intens de neomuscularizare. La orice nivel arterial, endoteliul agresat de presiunea crescută, hipoxie, acidoză și poliglobulie, poate fi sediul inițierii unui proces de tromboză extensivă, uneori cu aspect de coagulare intravasculară diseminată.

Modificările anatomopatologice vasculare determină prin caracterul lor obliterativ, agravarea hipertensiunii pulmonare. Cordul pacienților decedați cu cord pulmonar cronic poate prezenta numai dilatare și hipertrofie a cavităților drepte, dar mai frecvent se constată dilatarea și hipertrofia tuturor cavităților, drepte și stângi, uneori cu aspect de miocardoză, determinând modificări importante de turgor și coloratie, de la aspectul flasc palid, până la aspectul striat prin benzi de fibroză. Nu rar se pot întâlni cicatrici miocardice postinfarct, sau infarcte miocardice recente ale ventriculului stâng sau drept, care nu au fost recunoscute în etapa clinică. Coronarele pot fi sediul unor leziuni de ateroscleroză neconcordantă cu vârsta decedaților, modificări constatate și la nivel aortic, deoarece condițiile biochimice și reologice particulare ale cordului pulmonar cronic precipită și agravează evoluția aterosclerozei.[17] În cavitățile drepte dilatate (mai ales atriul drept), ca și în teritoriul arterei pulmonare, pot fi întâlnite procese de tromboză intracavitară, sursă de embolii pulmonare. Examenul microscopic al miocardului ambilor ventriculi evidențiază aspecte de hipertrofie parcelară sau difuză a fibrelor miocardice, procese de scleroză interstițială difuză, posibile zone de infarctizare de vârste diferite.

Scanned with OKEN Scanner

Este important de semnalat şi aspectul modificărilor aparatului respirator. Practic, indiferent de patologia iniţială, prin modificare de structură sau funcţie a aparatului respirator, în stadiul de evoluţie a cordului pulmonar cronic se constată modificări traheobronşice, care permit formularea ideii că al doilea timp în patologia pulmonară cronică este bronşitizarea. Se pot observa, deasemeni, procese infecţioase active, nesemnalate în etapa clinică, însoţite de aspecte de tromboză vasculară pulmonară, mai mult sau mai puţin extinse, în diverse stadii de evoluţie. Indiferent de procesul primordial, tromboză sau infecţie, în timp aceste 2 fenomene se asociază frecvent, ceea ce constituie un argument cu utilitate terapeutică. Trombozele intravasculare sunt deosebite de emboliile cu punct de plecare atriul drept, peretele arterial pulmonar al marilor ramuri, sau al trunchiului arterei pulmonare, ori venele profunde ale membrelor inferioare, modificate de staza în teritoriul cav inferior şi care pot determina zone de infarctizare pulmonară.

Modificări clinice în cordul pulmonar cronic

În cadrul amplelor modificări clinice vor trebui disociate semnele patologiei aparatului respirator, de semnele instalării hipertensiunii arteriale pulmonare şi de cele ale suferinţei cardiace. În mod frecvent, patologia aparatului respirator se exprimă prin cele 2 mari mecanisme iniţiatoare ale hipertensiunii arteriale pulmonare: vasoconstricţia hipoxică pulmonară şi pierderea anatomică de pat vascular pulmonar, aspectul clinic fiind de tip"blue bloater" (umflatul albastru) sau "pink puffer" (pufăitorul roz)[3,10]

Tipul clinic "blue bloater" domină prin frecvenţa patologiei respiratorii generatoare şi în special a bronşitei cronice. În acest tip, caracteristicile dominante sunt reprezentate de aspectul frecvent supraponderal, eritro-cianoză, dispnee de efort, tuse cu expectoraţie, torace de tip emfizematos, cu hipersonoritate relativă la percuţie şi raluri bronşice la ascultare (ronflante în prim plan, sibilante, expir prelungit). Hipertensiunea arterială pulmonară, prin modificările degenerative asupra valvelor sigmoide şi asupra pereţilor arterei pulmonare, se exprimă prin întărirea zgomotului 2 în spaţiul II parasternal stâng, întărire uneori cu notă dură, de clangor, prin posibilă dedublare a zgomotului 2 şi apariţie de suflu sistolic arterial pulmonar, rar sistolodiastolic în dilatarea marcată a arterei pulmonare. Ascultaţia poate fi îngreunată de acoperirea zgomotelor cardiace de către patologia pulmonară obstructiv secretorie. Hipertrofia şi dilatarea cordului drept este semnalată clinic de apariţia

Scanned with OKEN Scanner

semnului Harzer: pulsaţiile ample şi puternice ale ventriculului drept dilatat, se palpează în epigastru, mai ales pe marginea stângă a rebordului costal. Insuficienţa cardiacă dreaptă determină staza în teritoriile cave, cu apariţia unei turgidităţi marcate a jugularelor, apariţia unei hepatomegalii dureroase, cu reflux hepatojugular şi instalarea edemelor importante la membrele inferioare, cu aspect eritrocianotic, calde. O particularitate a acestui tip clinic de cord pulmonar cronic, explicată de etiopatogenie şi fiziopatologie, este posibilitatea evoluţiei relativ îndelungate sub forma alternanţelor episoadelor de decompensare sau compensare a funcţiei ventriculului drept, mai ales în relaţie cu eforturi inadecvate sau infecţii respiratorii. În perioadele de decompensare ventriculară dreaptă se pot asculta suflu sistolic de insuficienţă tricuspidiană la baza apendicelui xifoid sau chiar în epigastru şi galopul ventricular drept, în aceeaşi zonă (depoziţionarea focarului de ascultaţie tricuspidiană prin dilatarea ventriculului drept).

Tipul clinic "pink puffer" este prototipul etiopatogenic al distrucţiei de pat vascular pulmonar, mai ales prin emfizemul pulmonar panacinar şi este mai rar întâlnit în practică. Se caracterizează prin aspect frecvent subponderal (consum energetic crescut al musculaturii respiratorii), cianoză absentă, tuse seacă, dispnee importantă chiar şi în repaus, torace tipic emfizematos, cu hipersonoritate marcată şi reducerea murmurului vezicular până abolire. La acest tip de patologie, instalarea hipertensiunii arteriale pulmonare este tardivă, iar semnele clinice ascultatorii cardiace şi arteriale pulmonare (aceleaşi ca şi în tipul precedent) sunt de obicei mascate de hiperinflaţia pulmonară. Aceeaşi hiperinflaţie pulmonară determină aplatizarea şi împingerea în jos a cupolelor diafragmatice şi verticalizarea cordului, astfel că ventriculul drept chiar dilatat şi hipertrofiat îşi pierde poziţia supradiafragmatică şi semnul Harzer este de regulă absent. Insuficienţa cardiacă dreaptă poate fi recunoscută mai uşor prin apariţia stazei în teritoriile cave, dar se instalează tardiv, de obicei în stadiile terminale şi resursele terapeutice sunt limitate. Acest tip de cord pulmonar cronic este întâlnit mai rar, deoarece pacienţii decedează frecvent înainte de instalarea insuficienţei cardiace drepte, prin complicaţii ale patologiei respiratorii.

Între aceste 2 variante tipice de cord pulmonar cronic, există posibilitatea de exprimare a unor variante intermediare, prin patologia pulmonară complexă.

Pacienţii cu cord pulmonar cronic au un comportament modificat prin afectarea hipoxică cerebrală, agravată de poliglobulie, acidoză sau episoade de hipercapnie, fiind somnolenţi, cu perturbări ale ritmului nictemerar şi ale memoriei. Frecvent prezintă alterarea funcţiei centrilor

Scanned with OKEN Scanner

de reglare a dinamicii ventilatorii sau asocierea apneei somnului, forma obstructivă, astfel încât perioadele de somn, agravează hipoxemia şi pot determina creşteri importante, tranzitorii, ale hipertensiunii arteriale pulmonare.[1,2]

Afectarea concomitentă a cordului stâng, poate determina apariţia tulburărilor de ritm, frecvent în timpul somnului[6] sau/şi a infarctelor de miocard. Hipertensiunea arterială este frecvent întâlnită, datorită mecanismelor iniţiate de ischemia renală şi datorită accelerării proceselor de ateroscleroză sistemică. Aspectele clinice ale suferinţei organelor afectate de hipoxemie şi de celelalte componente fiziopatologice declanşate de hipertensiunea pulmonară pot fi complexe şi pot avea variaţii de exprimare în raport cu evoluţia patologiei pulmonare. Trebuie menţionat faptul că reactivitatea generală a organismului se modifică atât de mult în cadrul evoluţiei cordului pulmonar cronic, încât se despecifică aspectele de debut sau chiar evoluţia unor boli grave. Infecţii bronho-pulmonare severe, trombo-embolii pulmonare, infecţii sistemice severe sau chiar infarctul miocardic, se pot traduce clinic numai prin agravarea insuficienţei cardiace drepte sau prin deces.

Metode de explorare în cordul pulmonar cronic

Explorarea biologică

Din punct de vedere hematologic sunt necesare câteva explorări cu semnificaţie evolutivă şi terapeutică. Determinarea numărului de globule roşii, a hematocritului şi a hematoglobinei este importantă pentru aprecierea existenţei poliglobuliei hipoxice, a gradului de corectare prin sângerări terapeutice şi a ratei de multiplicare. în hipoxemiile severe se pot întâlni valori tot atât de mari şi rată de multiplicare a globulelor roşii tot atât de crescută ca în policitemia Vaquez. Pentru conducerea corectă a tratamentului depletiv, în scopul ameliorării vâscozităţi sanguine, cel mai bun parametru de control este hematocritul (sângerările repetate pot scădea valorile Hb, cu fals aspect de normalizare), care va trebui coborât în jur de 50% ca limită superioară a normalului. Leucocitele pot fi crescute în procese infecţioase, dar cel mai frecvent se menţin în limite normale chiar în stări infecţioase grave. Trombocitele, de asemeni, pot fi în limite normale şi în prezenţa unor procese active de coagulare intravasculară diseminată intrapulmonar, la fel ca şi valorile fibrinogenului sau ale indicelui de protrombină. Rar, testele de paracoagulare sunt pozitive, dovedind existenţa produşilor de degradare a fibrinei. Determinarea VSH nu este utilă practic, în condiţii de poliglobulie. Explorarea funcţiei hepatice şi a funcţiei renale poate

Scanned with OKEN Scanner

obiectiva alterări, uneori importante, în cadrul hipoxemiei şi a insuficienţei cardiace drepte, cu ameliorare o dată cu ameliorarea stării cardio-pulmonare.

Aprecierea presiunii gazelor sanguine

O metodă rapidă de orientare asupra saturaţiei în O_2 a hemoglobinei, este pulsoximetria. Tehnica nu poate aprecia hipercapnia şi acidoza şi poate da erori în condiţii de hiperpigmentare cutanată, icter, alcaloză sistemică. Cea mai corectă apreciere şi supraveghere se face prin determinarea directă a presiunii arteriale a gazelor sanguine, prin recoltarea sângelui dintr-o arteră periferică, cu tehnică specială. Normal: presiunea arterială O_2>95 mmHg , Saturaţia arterială în O_2=94-97%, presiunea arterială CO_2=40-45 mmHg, pH arterial = 7,37 - 7,42.[22]

Scăderea P_aO_2 sub 50 mmHg indică hipoxemie severă, cu hipertensiune pulmonară severă, iar creşterea P_aCO_2 peste 70 mm Hg se asociază de obicei cu coma hipercapnică. În cordul pulmonar cronic de tip "blue bloater", prin mecanismul etiopatogenic, se realizează creşteri mari ale hematocritului, P_aO_2 este marcat redusă iar P_aCO_2 este crescută, în prezenta unei capacităţi de difuziune a gazelor la nivel alveolocapilar moderat redusă. În forma "pink puffer", hematocritul este de regulă normal, P_aO_2 este moderat scăzută, P_aCO_2 normală, iar difuziunea gazelor prin membrana alveolo-capilară este sever scăzută, prin distrucţie anatomică.[2,10]

Explorarea funcţiei ventilatorii

Trebuie practicată repetat atât pentru a aprecia mecanismul de bază al patologiei aparatului respirator, cât şi pentru stabilirea ratei de evolutivitate a leziunilor, agravarea prin complicaţii sau ameliorarea terapeutică. Modificările ventilatorii de tip obstructiv nu se corelează bine cu gradul hipertensiunii pulmonare şi afectarea cordului drept deoarece se realizează prin mecanisme multiple şi au grad mare de variabiliate în diferite împrejurări, dar şi pentru că vasoconstricţia hipoxică este greu de cuantificat. Modificările ventilatorii de tip restrictiv au fost mai bine corelate cu hipertensiunea arterială pulmonară, care ar putea fi considerată prezenta la efort în condiţiile unei CV sub 50% din valoarea teoretică şi cu caracter permanent la o ventilaţie maximă sub 50% din valoarea teoretică.[20,22]

Scanned with OKEN Scanner

Explorarea radiologică a toracelui

Examinarea aparatului respirator în dinamică şi radiografic în diverse incidenţe, este deosebit de importantă pentru precizarea tipului etiopatogenic de cord pulmonar cronic, iar examinarea arterei pulmonare, a vascularizaţiei pulmonare şi a siluetei cardiace este importantă pentru afirmarea hipertensiunii arteriale pulmonare şi a afectării cordului drept. Cordul pulmonar de tip "blue bloater" determină imagini radiologice cu circulaţie pulmonară vizibil exprimată, cu transformarea arcului concav al arterei pulmonare (arcul mijlociu al conturului stâng cardiac) în arc convex, prin dilatarea trunchiului arterial şi dilatarea ramurilor mari ale arterei pulmonare. Astfel, un diametru de peste 15 mm al arterei pulmonare lobare inferioare drepte, este semnificativ pentru existenţa hipertensiunii pulmonare. Dilataţia cordului drept determină accentuarea arcului inferior al conturului drept prin dilatarea atriului drept, iar dilatarea şi hipertrofia ventriculului drept ridică vârful cordului de pe diafragm, făcându-l vizibil. Când se asociază şi patologia cavităţilor cardiace stângi, cordul apare global mărit, păstrând aspectul de convexitate a arcului arterei pulmonare. Imaginea radiologică pentru tipul "pink puffer" este sugestiv mai săracă prin distrucţia vascularizaţiei, aspectul dominant fiind de hiperinflaţie, cu vascularizaţie săracă, cu cord aparent normal ca dimensiuni, prin verticalizare, dar cu proeminenţa arcului mijlociu stâng al arterei pulmonare. Fenomenele tromboembolice pot determina aspecte de amputare a unor ramuri arteriale mari.

Explorarea electrocardiografică

Modificările electrocardiografice sugestive pentru dilatarea şi hipertrofia cavităţilor drepte sunt tardive în raport cu evoluţia anatomică a modificărilor, fapt explicat în primul rând de preponderenţa anatomică şi deci vectorială a ventriculului stâng. Deasemeni, aceste modificări sunt dinamice în cursul tipului "blue bloater" în raport cu cele ale tipului "pink puffer", datorită variaţiilor rapide şi mari ale presiunii arteriale pulmonare. Braunwald[10] descrie următoarele modificări ecg în cordul pulmonar de tip "pink puffer":

1. axa QRS deviată la dreapta, în medie la $^{+}110^{0}$
2. amplitudinea R/S în $V_1>1$
3. amplitudinea R/S în $V_6<1$
4. rotaţia electrică a axei în sensul acelor de ceas
5. aspect de P pulmonar
6. aspect S_IQ_{III} sau S_I S_{II} S_{III}

Scanned with OKEN Scanner

7. voltaj normal al QRS

Pentru cordul pulmonar cronic de tip "blue bloater" sunt descrise următoarele modificări EEG:

1. undă P izoelectrică în D_I sau deviere axială dreaptă a vectorului undei P
2. aspect de Ppulmonar (creşterea amplitudinii undei P în D_{II},D_{III},AVF)
3. tendinţa de deviere la dreapta a axei QRS
4. amplitudinea R/S în V6<1
5. microvoltaj al complexelor QRS
6. aspect S_IQ_{III} sau S_I S_{II} S_{III}
7. bloc de ramură dreaptă incomplet, rar complet
8. amplitudinea R/S în V_1>1
9. rotaţie marcată a axei electrice în sens orar
10. ocazional, undă Q amplă, sau undă QS în derivaţiile inferioare sau precordiale mijlocii, sugerând infarct de miocard.

Conform recomandărilor, oricare din primele trei criterii este sugestiv pentru existenţa hipertrofiei ventriculare drepte, iar dacă se întâlnesc două sau mai multe criterii diagnosticul e ferm.
Electrocardiograma urmărită în dinamică poate evidenţia aspecte variabile ale undelor T şi a segmentelor ST, poate obiectiva tulburări de ritm supraventriculare (aritmie extrasistolică supraventriculară, fibrilaţie atrială) sau ventriculare (aritmie extrasistolică ventriculară, tahicardii ventriculare nesusţinute)[6]. Interpretarea ecg trebuie făcută în contextul tuturor datelor diagnostice şi în raport cu modificările gazelor sanguine, ale electroliţilor şi ale terapiei urmate (mai ales administrarea de tonicardiace şi simpatomimetrice).

Explorarea ecocardiografică

Explorarea ecocardiografică este dificilă şi la unii pacienţi chiar imposibilă din cauza hiperinflaţiei pulmonare , dar mai sensibilă decât ecg. Examinarea bidimensională din incidenţele parasternală, apicală şi mai ales subcostală, este utilă pentru aprecierea grosimii peretelui liber al ventriculului drept aprecierea dimensiunilor cavităţilor drepte, aprecierea fracţiei de ejecţie a ventriculului drept, existenţa sau nu a trombozelor intracavitare, aspectul valvelor sigmoide pulmonare şi a trunchiului arterei pulmonare. Se apreciază şi cavităţile cordului stâng şi funcţia acestora. Prin metoda doppler color se apreciază fluxurile sanguine şi mai ales regurgitarea tricuspidiană şi fluxul arterial pulmonar. Metoda doppler continuu este utilizată pentru calculul presiunii sistolice arteriale

Scanned with OKEN Scanner

pulmonare pe baza gradientului ventriculoatrial drept al regurgitării tricuspidiene, la care se adaugă presiunea atrială dreapta.
Presiunea diastolică arterială pulmonară poate fi calculată din jetul diastolic de regurgitare arterială pulmonară, la valoarea acestui gradient adăugându-se presiunea atrială dreapta.
Prin înregistrarea histogramei fluxului arterial pulmonar şi a ecg se pot determina perioada de preejecţie, perioada de ejecţie a ventriculului drept şi timpul de acceleraţie. În hipertensiunea arterială pulmonară, timpul de acceleraţie scade progresiv cu creşterea presiunii. Corectat în funcţie de frecvenţa cardiacă, timpul de acceleraţie sub 100 msec este considerat specific pentru hipertensiunea pulmonară. (N=120-150 msec). De asemenea, relaţii despre hipertensiunea arterială pulmonară se obţin şi din prelungirea timpului de relaxare izovolumetrică a ventriculului drept, calculat prin metoda Doppler prin timpul dintre sfârşitul fluxului transvalvular pulmonar şi începutul fluxului transvalvular tricuspidian. Indicaţii despre presiunea atrială dreapta pot fi obţinute din examinarea eco2D a diametrului venei cave inferioare şi comportamentul acesteia în inspir-expir.[15,19]

Prin metoda ecocardiografică se pot face aprecieri asupra evoluţiei în diferite circumstanţe, şi se poate studia influenţa unor metode terapeutice asupra presiunii arteriale pulmonare. Fiind o metodă neagresivă pentru pacient şi rezultatele fiind comparabile cu cele obţinute prin metode invazive, ecocardiografia este larg utilizată ca metodă de referinţă în majoritatea studiilor actuale.

Alte metode de explorare

Scintigrafia miocardică cu taliu 201 analizează captarea scintigrafică a ventriculului drept, putând afirma existenţa hipertrofiei ventriculare precoce. Scintigrafia pulmonară de perfuzie este utilă pentru aprecierea patului vascular pulmonar. Cateterismul cordului drept şi al arterei pulmonare: nu este o metodă obişnuită de studiu în cordul pulmoanr cronic. Fiind o metodă sângerândă, a fost utilizată restrâns, mai ales în scop de cercetare şi poate fi înlocuită cu bune rezultate prin ecocardiografie.

Scanned with OKEN Scanner

Complicații, Evoluție, Prognostic în cordul pulmonar cronic

Complicațiile sunt reprezentate de toate situațiile care pot surveni și agrava hipertensiunea arterială pulmonară sau starea cardiacă.

Eforturile fizice inadecvate stadiului evolutiv, infecțiile aparatului respirator și tromboemboliile (indiferent de punctul de plecare), sunt cele mai importante, mai frecvente și mai grave complicații. Patologia cordului stâng, prin ischemie coronariană, hipertensiune, sau alte cauze, complică imprevizibil evoluția cordului pulmonar cronic. Tulburările de ritm supraventriculare sau ventriculare pot fi frecvente, iar infarctele miocardice atât ale ventriculului drept cât și ale ventriculului stâng, pot fi cauze de deces.

O serie de complicații pot fi determinate de utilizarea inadecvată a unor medicamente. Digitala și abuzul de simpatomimetice pot declanșa tulburări de ritm letale, iar utilizarea fără precauții a diureticelor poate precipita stări trombo-embolice sau diselectrolitemii cu potențial aritmogen. Utilizarea narcoticelor și sedativelor agravează tulburările de reglare a ventilației de către centrii respiratori, cu consecințe asupra PaO2, creșterea presiunii arteriale pulmonare și posibilă inducere a comei hipercapnice.

Evoluția cordului pulmonar cronic este în general dictată de tipul patologiei respiratorii care l-a generat. După cum s-a menționat, cordul pulmonar cronic de tip "blue bloater" este cel care beneficiază cel mai mult de metodele terapeutice, în timp ce cordul pulmonar cronic tip "pink puffer" reprezintă de obicei o stare terminală. În practica curentă se întâlnesc numeroase situații de intricare a unor tipuri de patologie pulmonară în care componenta vasculară reactiv hipoxică coexistă cu reducerea anatomică a patului vascular pulmonar, astfel că evoluția poate fi influențată terapeutic mai mult sau mai puțin, și pe durate variabile de timp.

Prognosticul cordului pulmonar cronic este cert infaust, dar aprecierea prin intervale de timp este mai puțin studiată. Studiile anatomopatologice la decedați prin patologie pulmonară cronică, în etapa clinică fără semne de afectare a cordului drept, au obiectivat existența hipertrofiei și dilatării cordului drept la peste 40% din cazuri. De la apariția semnelor clinice de decompensare în cordul pulmonar cronic de tip bronșitic supraviețuirea la 3 ani este între 33-50%, dacă nu se instituie oxigenoterapie cronică.[2,26]

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cordului pulmonar cronic

Tratamentul trebuie să se adreseze fiecărei verigi etiopatogenice a cordului pulmonar cronic şi trebuie să preîntîmpine sau să combată complicaţiile. Deoarece în acest domeniu există nenumărate cercetări în derulare, vor fi discutate în principiu doar măsurile terapeutice care au intrat în uz curent, făcându-şi dovada utilităţii.

Profilaxia primară a cordului pulmonar cronic: este o etapă importantă a gândirii terapeutice şi comportă tratamentul ferm şi adecvat al fiecărui tip de patologie a aparatului respirator, în scopul preîntîmpinării creşterii presiunii arteriale pulmonare. În acest sens s-au făcut progrese importante, nu numai printr-o gamă largă de preparate medicamentoase ci şi prin iniţierea de metode ingenioase de redresare a disfuncţiilor ventilatorii, de corecţie chirurgicală a unor leziuni inductoare de hipoventilaţie, obstrucţie sau restricţie pulmonară şi chiar înlocuirea prin transplant pulmonar.

Profilaxia secundară a cordului pulmonar se referă la evitarea tuturor complicaţiilor care agravează hipertensiunea arterială pulmonară şi starea cordului. Pacienţii trebuie să înţeleagă utilitatea stabilirii unui mod de viaţă adecvat posibilităţilor limitate funcţional cardio-pulmonare. Eforturile, obezitatea, ingestia inadecvată de sare şi lichide, scăderea apărării antiinfecţioase prin expuneri la frig, fumat, consum de alcool, sunt factori importanţi, a căror neglijare poate determina apariţia unei complicaţii imprevizibile. Buna educaţie a pacientului începe de fapt cu buna educaţie a medicului.

I Tratamentul patologiei cauzale a aparatului respirator

Fiecare tip de patologie pulmonară îşi are indicaţiile terapeutice proprii. Cea mai largă categorie de patologie este cea cu caracter obstructiv, care va trebui permanent monitorizată. în mod curent trebuie combătute bronhoconstricţia şi staza secreţiilor. Utilizarea cronică a **metilxantinelor** (teofilina, aminofilina) are efecte favorabile asupra bronhomotricităţii, asupra reglării secreţiei şi compoziţiei mucusului, asupra dinamicii centrilor respiratori, asupra dinamicii diafragmatice, asupra inotropismului cardiac, scade presiunea arterială pulmonară şi îmbunătăţeşte raportul ventilaţie/perfuzie.[7] Datorită acestor acţiuni complexe favorabile, utilizarea metil-xantinelor a fost extinsă la aproape

Scanned with OKEN Scanner

toată patologia aparatului respirator şi acest lucru nu este inadecvat pentru că, după cum s-a dovedit necroptic, bronşitizarea, cu consecinţele sale, apare în evoluţia multor boli pulmonare.

Preparatele simpatomimetice (de preferat numai cele selective, cu efecte reduse aritmogene) au efecte benefice asupra bronhomotricităţii, îmbunătăţesc raportul V/Q, cresc transportul mucociliar şi sunt inotrop pozitive.[5]

În patologia infecţioasă-supurativă trebuie utilizate **antibiotice** cu spectru larg, în doze şi pe durată de timp adecvate stabilizării procesului, în paralel cu **terapia fluidifiantă a secreţiilor** bronşice şi **drenaj postural** repetat în cursul zilei.

Patologia tromboembolică beneficiază de terapie anticoagulantă orală pe termen lung, în funcţie de cauză. Având în vedere faptul că hipertensiunea arterială pulmonară determină modificări ale pereţilor arteriali pulmonari şi dilataţia cavităţilor cordului drept, care pot fi sediu de tromboze extensive "in situ", **terapia anticoagulantă** ar trebui utilizată extensiv la constituirea cordului pulmonar cronic, cu respectarea contraindicaţiilor.[13,14] În cazurile la care utilizarea anticoagulantelor orale este imposibilă prin dificultăţi de monitorizare sau prin necooperarea pacientului, se poate utiliza **terapia antiagregantă plachetară** cu aspirină 125 mg/zi.[13,14] Această indicaţie are efecte benefice şi în preîntîmpinarea accidentelor coronariene ischemice şi vasculare sistemice de tip trombo-embolic. În episoadele de agravare a evoluţiei cordului pulmonar cronic, la care nu s-a făcut dovada unui anume eveniment declanşator, se poate iniţia tratamentul cu doze mici de heparină sodică: 50 mg i.v. la 6 sau la 8 ore, sau heparină calcică (calciparina 12.500 ui x 2/zi, subcutanat). Aceste doze mici au mai puţin efect anticoagulant şi mai mult antitrombotic, favorizând fibrinoliza fiziologică a trombilor formaţi. După cum s-a arătat la studiile necroptice, chiar şi fenomenele infecţioase pulmonare se însoţesc frecvent de procese trombotice de vecinătate, astfel încât **heparinoterapia** în doze mici şi pe durată limitată de 1-2 săptămâni, ar putea fi utilă pentru ameliorarea mai stabilă şi mai rapidă a pacientului. Heparinoterapia poate fi continuată cu terapie anticoagulantă orală sau cu terapie antiagregantă plachetară.

II. Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare

În afară de tratamentul bolii cauzale a aparatului respirator, hipertensiunea arterială pulmonară a putut fi influenţată pozitiv şi prin

Scanned with OKEN Scanner

alte metode. Deoarece vasoconstricția hipoxică este o cauză importantă de inițiere sau agravarea a hipertensiunii pulmonare, **oxigenoterapia** apare ca o măsură logică nu numai în cursul unor episoade evolutive, deci cu caracter temporar limitat, ci şi cu caracter permanent.[22,26] Criteriul cel mai important de instituire a oxigenoterapiei cronice este PaO2≤55mmHg. În această situație, administrarea de oxigen se face pe mască Venturi, cu un ritm de 2-4 l/min şi pe o durată de cel puțin 15 ore/24 ore, acoperind perioada somnului. Studiile efectuate au dovedit ameliorări importante ale hemodinamicii cardio-pulmonare şi ameliorarea prognosticului. La debutul tratamentului trebuie monitorizate presiunile gazelor sanguine şi starea pacientului, pentru ca să se evite stările hipercapnice determinate de agravarea hipoventilației alveolare.

Terapia vasodilatatoare se adresează tot componentei funcționale a hipertensiunii arteriale pulmonare.[25] În practică au intrat în uz curent numai câteva tipuri de vasodilatatoare, deşi în scop de cercetare au fost testate toate vasodilatatoarele cunoscute, inclusiv prostaglandine. Dintre **inhibitorii de calciu** se utilizează în special nifedipina 30-60 mg/zi (deşi se pot utiliza şi alte dihidropiridine, având impact mai mic asupra funcțiilor cardiace, decât ceilalți inhibitori de calciu) şi diltiazemul 120-180 mg/zi.[16] Cele mai mari beneficii s-au obținut în tratamentul hipertensiunilor pulmonare din forma "blue bloater" şi din hipertensiunea pulmonară primitivă, deoarece există o componentă vasoconstrictoare hipoxică importantă. Nifedipina s-a dovedit utilă şi în tratamentul pacienților cu insuficiență respiratorie acută. **Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei** par o opțiune optimă având în vedere şi componentă fiziopatologică a ischemiei renale în evoluția cordului pulmonar cronic. Studiile se referă la toate generațiile de IECA, începând cu captoprilul.[18,25] Tratamentul trebuie inițiat cu doze mici, care se cresc progresiv, urmărindu-se efectele asupra funcției renale şi asupra tensiunii arteriale sistemice. În general, nu s-a dovedit a exista un vasodilatator eficace şi selectiv pe artera pulmonară şi chiar dacă eficiența lor temporară a fost dovedită, studiile pe termen lung nu sunt concludente.

Hipoxemia cronică determină apariția poliglobuliei secundare, care creşte vâscozitatea sanguină şi agravează hipertensiunea arterială pulmonară prin creşterea rezistenței vasculare periferice şi prin obstrucții vasculare de tip trombotic extensiv. **Sângerările terapeutice** devin o măsură necesară şi eficientă de ameliorare a circulației pulmonare şi în acelaşi timp a hemodinamicii generale, uneori cu efecte benefice spectaculare.[4] Sângerarea terapeutică în cordul pulmonar cronic trebuie făcută lent, în

Scanned with OKEN Scanner

15'-20', cu extragerea a 300 ml sânge, inițial la 3-5 zile interval (pentru a nu declanșa regenerarea medulară compensatorie) și sub control strict al hematocritului, care trebuie stabilizat la limita superioară a normalului (în general, la 50%). Fiecare pacient are rata lui de multiplicare a hematiilor în funcție de evoluția hipoxemiei, deci sângerarea terapeutică se adaptează ulterior necesităților fiecărui caz. Nu se recomandă practicarea acestei metode la orice tip de cord pulmonar cronic.

III. Tratamentul cordului pulmonar cronic decompensat

Tratamentul cordului pulmonar cronic fără insuficiență ventriculară dreaptă este constituit din măsurile terapeutice aplicate patologiei aparatului respirator și metodele terapeutice de reducere a hipertensiunii arteriale pulmonare. La apariția insuficienței ventriculare drepte este necesară **introducerea terapiei diuretice**. Utilizarea diureticelor trebuie facută cu prudență din mai multe motive. Un motiv important este existența frecventă a poliglobuliei hipoxice, pe fondul căreia, utilizarea intempestivă a diureticelor poate precipita apariția trombozelor în diferite teritorii. Este mai prudent ca terapia diuretică să fie precedată de corecția reologică (în caz de decompensare cardiacă dreaptă cu hematocrit crescut, se pot practica sângerări inițiale mai mari, de aprox. 500 ml). Al doilea motiv de prudență este agravarea pierderii de H^+ și Cl^- indusă de hipercapnie, cu declanșarea alcalozei metabolice ^{3} și în final, trebuie să se acorde atenție balanței electrolitice (K^+, Mg^{++}), a cărei destabilizare în condiții de hipoxemie agravează riscul apariției unor tulburări de ritm severe. Se pot utiliza diuretice economizatoare de potasiu, de preferat spironolactona și pentru efectul antialdosteronic, în doză de 50-100 mg/zi, asociată cu administrarea intermitentă de furosemid sau nefrix, în doze dependente de starea și răspunsul diuretic al pacientului. La dispariția retenției hidrosaline, în funcție de starea hemodinamică și cauza declanșatoare a decompensării cardiace drepte, se poate întrerupe medicația diuretică, cu menținerea indicației de restricție alimentară a clorurii de sodiu, sau se poate continua tratamentul numai cu aldactonă 50 mg/zi.

Tratamentul tonicardiac nu este un tratament de rutină în cordul pulmonar cronic, putând deveni primejdios din cauza distribuției anormale în țesuturile hipoxiate, ceea ce îi sporește efectul batmotrop pozitiv, cu risc de aritmii incontrolabile și riscul de intoxicație digitalică. Unele studii indică și efect vasoconstrictor asupra arterei pulmonare. Utilizarea digoxinului este justificată numai de apariția unei insuficiențe ventriculare stângi, cu condiția excluderii etiologiei prin infarct acut de

Scanned with OKEN Scanner

miocard şi pentru controlul frecvenţei unei fibrilaţii atriale. Este important de menţionat că tahicardia care face parte din tabloul evolutiv al cordului pulmonar cronic şi este determinată de mecanisme adaptive declanşate de hipoxemie şi hipersimpaticotonie, nu poate şi nu trebuie să fie redusă prin utilizarea de tonicardiace. Frecvenţa cardiacă se ameliorează o dată cu ameliorarea hemodinamicii pulmonare.

Bibliografie:

1. Apprill M, Weitzenblum E: "Hypertension artérielle pulmonaire et hypoxémie nocturne dans les bronchopneumopathies chronigues obstructives". Rev.Mal.Resp, 8,1991,13-27.
2. Ashutosh K, Dunsky M:" Noninvazive test for responsivness of pulmonary hypertension to oxygen. Prediction of survival in patients with chronic obstructive lung disease and cor pulmonale"; Chest, 1987, 92, 393-399.
3. Braunwald Eugene, E. Regis McFadden:"Cor pulmonale", "Heart Disease", Braunwald E., fourth edition, W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1992, pag 1582-1601.
4. Borst MM, Leschke M., Konig U., Worth H: "Repetitive hemodilution in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange, and exercise capacity", Am.J.Cardiol, 1999, may 1; 83(9), 1414-1417.
5. Biernacki N, Prince K, Whyte K, Mac Nee W, Fenley D: "The effect of six months of daily treatment with beta 2 agonist oral pirbuterol on pulmonary hemodynamics in patients with chronic hypoxic cor pulmonale receiving long term oxygen therapy"; Am. Rev. of Resp. Disease, 1989, 139, p.492-497.
6. Conte G, Lauro S, Lazzarin M, Rigon N, Perrone A: "Evaluation of hyperkinetic cardiac arrhytmia in chronic obstructive bronchopneumopathy"; Minerva Cardioangiol. 1997, sept, 45 (9), 429-433.
7. Dansin E: "La theophylline est-elle utile chez le BPOC?" Am. Thoracic Society, 1991, Anaheim, p.7.
8. Flores F.D., Lange RA, Hillis LD: "Relation of mean pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end-diastolic pressure", Am.J.Cardiol, 1990, 70, 1532-1533.
9. Fishman AP:"Pulmonary circulation", Handboock of Physiology", ed:APFishman, ABFisher, SR Geiger, SUA, 1985, p.93-167.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XVII
Refluxul gastroesofagian în bronhopneumopatia obstructivă cronică

Refluxul gastroesofagian (RGE) reprezintă o condiţie disfuncţională raportată joncţiunii eso-gastrice; rezumă fenomenul progresiei retrograde a unei fracţii volumice a conţinutului gastric în esofag în contextul neoperabilităţii tranzitorii a barierei antireflux sau al exprimării incompetente a mecanismelor antireflux. Fenomenul refluării gastroesofagiene este acceptat a fi larg manifestat deopotrivă la subiecţii sănătoşi, perspectivă din care, insuficient fundamentată, este discutată inclusiv *natura funcţională*. Dimensiunea lui *patologică* se defineşte în legătură cu proporţiile sub raport numeric ale episoadelor de reflux şi de timpul de expunere a segmentului digestiv de receptare a refluxatului. Spectrul compoziţional al conţinutului refluat (acid, în refluxul gastric pur, sau alcalin, în refluxul dominant bilio-pancreatic) şi particularităţile bio-structurale ale mucoasei esofagiene (identificate ca factori de apărare locală) sunt suplimentare elemente care circumscriu perimetrul în care procesul, prin durată şi recurenţă, poate avea potenţial patogenetic, generând **boala de reflux gastroesofagian (BRGE)**.

BRGE reprezintă totalitatea simptomelor manifestate în contextul RGE şi/sau modificărilor histologice esofagiene (esofagita) dezvoltate în relaţie cu agresiunea chimică. Faptul neasocierii obligatorii a simptomelor sugestive refluxului cu determinările histologice esofagiene justifică şi accepţiunea, susţinută şi de şcoala medicală ieşeana, care subliniază caracterul suficient al manifestărilor simptomatice ca elemente de definiţie în BRGE, iar esofagita interpretată ca prima complicaţie a bolii. Din acest punct de vedere şi în legatură cu faptul amplei diversităţi simptomatice de relevare a BRGE termenul de *boală de reflux endoscopic negativă*, rezervat cazurilor fără modificări esofagitice şi cel de *BRGE cu manifestări extraesofagiene*, folosit în situaţia identificării manifestărilor dominante ale refluxului la nivelul altor organe sau aparate decât esofagul pot fi considerate legitime şi se

Scanned with OKEN Scanner

justifică cunoscute. Această ultimă noțiune circumscrie și problematica propus a fi abordată în cadrul comorbidității respiratorii și, mai precis, celei din boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Incidența BRGE

BRGE este o problemă de importanță clinică largă în primul rând prin aria răspândirii la toate segmentele populaționale.

Incidența reală este cu siguranță subevaluată atât pentru faptul inegalității interesului bolnavilor de a se adresa pentru o simptomatologie căreia i-au constatat adesea caracterul spontan rezolutiv, cât și pentru cel legat de nesusținutele elemente de ordin investigațional reclamate de nevoia unei complexe fundamentări diagnostice a afecțiunii. Adăugarea ocultării ei trenante în condițiile manifestărilor atipice întregește cadrul contextual în care cazurile de evidență medicală sunt etichetate a constitui doar un vârf al "iceberg"-ului reprezentat de imensa masă a bolnavilor nediagnosticati. Studiile epidemiologice sunt reduse numeric și larg diferite ca formulări concluzive de la o zonă la alta. Se poate totuși reține o semnficativă diferență între țările dezvoltate și cele în curs de dezvoltare, incidența BRGE fiind de departe mai frecventă în primul caz. Un studiu epidemiologic efectuat în SUA subliniază faptul că 10% din populație prezintă zilnic simptome ale RGE și că peste o treime le comunică intermitent, mulți dintre cei investigați precizând și consumul de medicante antiacide folosite din proprie inițiativă.

În studii endoscopice, esofagita de reflux este citată într-un procent de 2-5% din populația asimptomatică și în până la 50% dintre cazurile cu simptomatologie de reflux.

În țară nu avem date de referință din studii clinico-endoscopice sistematice dar se exprimă opinia confruntării în practica clinică , tot mai frecvent, cu bolnavi cu simptome ale BRGE și chiar cu manifestări din rândul complicațiilor bolii.

Edificatoare importanței problemei pot fi considerate rezultatele unui studiu de supraveghere a evoluției manifestărilor esofagitice într-un lot de bolnavi încadrați endoscopic cu esofagita medie. Acestea au subliniat că în 23% dintre cazuri esofagita a avut un curs progresiv, de accentuare a severității leziunilor, 31% dintre cazuri au comportat ameliorări iar la 46% dintre bolnavi au fost constatate vindecări spontane, cu absența recurențelor lezionale pe intervalul de monitorizare.

În sfârșit, un aspect cu semnificație conexă este cel referitor la concluziile studiilor de evaluare a BRGE survenind în comorbiditate. În

Scanned with OKEN Scanner

seria alcatuită de cardiopatia ischemică cronică coronariană, boala ulceroasă, hipertensiunea arterială, BPOC, artropatii/artrite, diabetul zaharat, incidența bolii de reflux ca entitate comorbidă descreşte de la 42%, la 16%, realizând un procent de asociere de aproximativ 32 % în BPOC.

Etiopatogenia BRGE

Parcurgerea unor elemente sumare despre principalele condiții şi mecanisme implicate în producerea RGE şi dezvoltarea potențială a BRGE este esențial utilă.

Dacă fenomenul refluxului este evocat cu trimiterea princeps la ineficiența mecanismelor asiguratorii întâmpinării lui la nivelul joncțiunii esogastrice definită ca sfincter esofagian inferior (SEI), un comentariu asupra acestora pare justificat. SEI este din acest punct de vedere reala cheie de boltă a înțelegerii tuturor raționamentelor interpretative.

Hernia hiatală prin alunecare este prin caracterul ei particular o circumstanță anatomică reprezentând şi prima cauză a RGE.

RGE produs independent de aceasta necesită însa, în termeni mecanici, detalierea subordonată obiectivului enunțării principiilor de funcționare a complexului joncțional esogastric, în strânsă relație cu factorii compensatori diferiți care-şi derulează acțiunile în compartimentele retro- şi anterograd. Se poate începe prin a menționa că, practic, orice creştere a presiunii intraabdominale poate determina RGE. Rezistențele neelastice abdominoparietale (obezitatea extremă, ascita sub tensiune, sarcina), cele legate de elemente vestimentare (corset, centura) sau cele cu exprimare critică recurenta, nu neapărat patologice (tusea, stranutul) sunt condiții frecvent corelate cu RGE, independent de competentele tonice ale SEI. Deopotrivă, RGE poate apare în condiții de modificare a ratei de evacuare gastrică (vagotomie, neuropatie autonomă diabetică), de limitare a posibilităților de capacitare a compartimentului gastric (gastrectomii) sau de ineficienta exprimare ocluzivă a SEI secundară sechelelor regionale (chirurgia esogastrică, scleroterapia endoscopică a varicelor esofagiene) ori epifenomenelor medicației rezervată altor afecțiuni (methylxantine, nitriți, blocanți ai canalelor calcice, anticolinergice neselective). Mai mult, cu acțiuni directe sau mediate umoral, în destabilizarea funcțională a SEI, o lungă serie de factori alimentari (cafea, alcool, condimente, dulciuri concentrate,

Scanned with OKEN Scanner

băuturi carbo-gazoase etc) pot fi citaţi ca factori de producere a RGE. Fumatul este unanim recunoscut şi deţine un loc aparte în acest cadru.

Într-o sistematică simplă patogeneza multifactorială (în prezent incriminaţi peste 16 factori) a RGE se raportează unui număr de trei factori recunoscuţi a interveni cu valoare independentă (presiunea bazală a SEI, clearance-ul esofagian şi secreţia acidă gastrică). Cu valoare deasemenea independentă, în BRGE este discutată capacitatea de apărare a mucoasei esofagiene.

Sfincterul esofagian inferior este structura cu cea mai mare importanţă în funcţionarea barierei antireflux. Fără identitate anatomică, operează ca barieră antireflux la o presiune bazală medie de 20 mm Hg, graţie unor particularităţi fiziologice care-i conferă distincţie (potenţial scăzut de membrană al fibrelor circulare, relaţie favorabilă a raportului elongatie-comportament tonic, senzitivitate maximă la factori contractili, structura particulară a unor subunităţi de miozină, nivel diferenţiat de încărcare cu factori de mediere activă a contracţiei tonice în terminaţiile nervoase din joncţiunile regionale). Răspunsul înalt la gastrină este o altă particularitate. Dealtfel se comentează tot mai frecvent faptul ca activitatea motorie a SEI nu pare condiţionată neurogenic ci este dominant miogenă, legată tocmai de optimul evoluţiei răspunsului tonic în secvenţa elongaţie-contracţie. Presiunea SEI comportă creşteri fazice în relaţie cu contracţia diafragmului crural în timpul inspirului, care funcţionează ca un al doilea sfincter. RGE se corelează înalt cu presiuni bazal scăzute ale SEI (sub 10 mm Hg). Importanţa SEI în RGE poate fi subliniată şi prin enunţarea *relaxării tranzitorii a SEI (RTSEI), răspunsului adaptativ anormal şi hipotoniei bazale a SEI,* ca principale mecanisme. RTSEI reprezintă o relaxare completă a sfincterului nedeclanşată de deglutiţie, apărând şi la subiecţi cu presiune bazală SEI normală şi reprezintă un proces complex cu susţinere mixtă nero-umorală (reflex vago-vagal declanşat de distensia mecanoreceptorilor gastrici proximali, oxidul nitric, colecistokinina). *Segmentul intraabdominal al esofagului,* cu aceleaşi variaţii de presiune ca toate celelalte segmente digestive nu poate acţiona ca factor antireflux, anulându-şi presiunile cu segmentele adiacente, dar atunci când este scurt sau lipseşte poate contribui la dezvoltarea refluxului. Mecanismul este progresiv perfectat în BPOC, în cadrul căreia sindromul de hiperinflaţie aerică girează tendinţa permanentă de coborâre diafragmatică, creşterile circumstanţiale de presiune intraabdominală din cadrul acceselor de tuse accentuând doar această tendinţă. *Unghiul His ascuţit,* realizat la nivelul joncţiunii eso-gastrice, funcţionează antireflux; un astfel mod de operare este probat de creşterea numărului episoadelor

Scanned with OKEN Scanner

de reflux în condiţiile etalării unghiului, fenomen regăsit cu aceeaşi explicaţie (a impactului de deschidere prin deplasarea distală a hemidiafragmului omolog) şi în BPOC. La rândul lor, *pliurile mucoasei gastrice* alcătuiesc, la nivelul joncţiunii eso-gastrice, un pachet cu translare proximală, aglomerând profilul luminal al SEI şi întreţinând prin aceasta comportamentul tonic miogen al sfincterului. Unui asemenea nivel de organizare anatomo-funcţională cu valoare antireflux se poate adăuga suplimentar o serie de factori cu acţiuni contrare la nivelul SEI. *Factorii de creştere ai presiunii SEI (*anticolinergici, alfa-adrenergici, gastrina, polipeptide pancreatice, bombesina, motilina) pot opera corelat celor *de scădere ai presiunii* (agenţii beta-adrenergici, atropina, secretina colecistokinina, glucagonul, GIP, VIP), întregind imaginea şi cadrul de înţelegere al consecinţelor complexelor împrejurări în care SEI trebuie să-şi adapteze tonusul.

Clearance-ul esofagian evaluează în termeni temporali, eficienţa evacuatorie cu finalitate protectivă a esofagului, pentru volumul refluat şi este asigurată prin activitatea motorie esofagiană, efectul factorilor gravitaţionali (clearance-ul de volum) şi acţiunea de diluţie şi spălare esofagiană prin intermediul salivei (clearance-ul chimic). Peristaltica esofagiană reprezintă factorul principal în asigurarea clearance-ului esofagian a cărui acţiune este desăvârşită de efectul neutralizant al salivei în deglutiţiile subsecvente. Rata deglutiţiilor în sine este de importanţă minimă fiind condiţionată de cea a secreţiei salivare. Se apreciază că un volum salivar de aproximativ 7 ml este necesar pentru neutralizarea unui ml de soluţie de HCl 0.1 N, cel puţin jumătate din acţiunea neutralizantă fiind atribuită conţinutului salivar de bicarbonaţi, la o rată standard a secreţiei salivare de 0,5 ml/minut. Scăderea în timpul somnului corelată ratei deglutiţiilor explică prelungirea marcată nocturnă a timpului de clearance esofagian. Contribuţia factorului gravitaţional în împlinirea clearance-ului esofagian este susţinută de argumentele referitoare la prelungirea timpului de normalizare a pH-ului esofagian după un episod de reflux în decubitus şi ameliorarea simptomatică prin adoptarea poziţiei şezânde în BRGE. Durata timpului de contact esofagian cu refluxatul esofagian acid are cel mai ridicat coeficient de corelaţie cu severitatea leziunilor de esofagită.

Secreţia gastrică acidă trebuie considerată plecând de la faptul că prezenţa şi concentraţia HCl în volumul refluat este elementul de care depinde agresivitatea chimică a refluxatului. *Întârzierea evacuării gastrice* în condiţiile tulburărilor de motilitate gastroduodenală declanşează prin mecanisme reflexe vagale RTSEI, favorizează episoadele de reflux şi se identifică un factor suplimentar în dezvoltarea

Scanned with OKEN Scanner

leziunilor esofagitice. Argumentele de ordin terapeutic vizând controlul simptomatic şi rezolutivitatea modificărilor esofagitice prin utilizarea medicaţiei inhibitorii a secreţiei acide.

Rolul refluxatului în care sărurile biliare şi enzimele pancreatice sunt dominante compoziţional este controversat. Se apreciază că sărurile biliare potenteză capacitatea agresivă a HCl şi pepsinei, explicând severitatea modificărilor esofagitice prin reflux mixt şi raritatea acestora în refluxul alcalin pur, independent de exprimarea simptomatică a acestuia.

Capacitatea de apărare a mucoasei esofagiene este asigurată plurifactorial, stratul de mucus, joncţiunile intercelulare, capacitatea de regenerare a epiteliului şi prostaglandinele tisulare reprezentând principalii factori. Rolul destabilizator al infecţiei cu Helicobacter pylori este insuficient susţinut, de actualitate apărând datele referitoare chiar la un posibil rol protector al unor tulpini (Cag A-pozitive) în dezvoltarea esofagitei şi metaplaziei intestinale.

Fiziopatologic, stimularea chemoreceptorilor prin refluxatul acid determină pirozisul, iar cea a mecanoreceptorilor, durere, un număr semnificativ dintre bolnavii cu BRGE probând o hipersensibilitate esofagiană la stimuli mecanici şi chimici. Acestor fapte le sunt raportate principalele simptome ale afecţiunii. Planul de exprimare este de penetrantă variabilă, în **tabloul clinic** al bolii de reflux *simptomele tipice* şi *atipice* având semnificaţia factorilor de sugestie pentru numeroasele şi complexele mecanisme de edificare a determinărilor patologice conturate în heterogenele forme clinice de relevare ale BRGE.

Morfopatologia leziunilor rezultând din agresiunea chimică acidă în cadrul refluxului gastroesofagian rezumă caracteristicile inflamaţiei simple (eritem, edem, exudate, friabilitate, eroziuni) sau complicate (ulcere, stenoze, metaplazii Barrett), exprimându-se diferenţiat în diferitele organe ţintă ale refluxatului acid.

Tabloul clinic al BRGE este polimorf, două categorii de simptome caracterizând afecţiunea, funcţie de nivelul dominant de exprimare al consecinţelor RGE.

Simptomele tipice sunt consecinţe ale agresiunii chimice esofagiene şi faringiene şi cuprind *pirozisul, regurgitaţia, eructaţia, sialoreea şi odinofagia.*

Scanned with OKEN Scanner

Pirozisul, prezent la aproximativ 75% dintre bolnavii cu RGE, nu este riguros corelat severității sub aspect morfopatologic a leziunilor cauzate de refluxul acid. Uneori leziuni profunde esofagiene (stenoze peptice) nu asociază pirozis sau acesta este de mai modestă intensitate în raport cu cea din etape anterioare de evoluție a BRGE. Este adesea manifestat postprandial, în relație cu alimente iritante sau cu potențial secretogen gastric (cafea, alcool, condimente, alimente la temperaturi ridicate), în anteflexie sau decubitus și sunt ameliorate sau remise de antiacide.

Regurgitația reprezintă al doilea simptom ca importanță în BRGE, recurența și volumul de regurgitare având un real potențial patogen în complicațiile extradigestive ale afecțiunii.

Odinofagia (deglutiția dureroasă) are semnificația simptomatică a modificărilor inflamatorii înalte (faringo-esofagiene) în BRGE.

Eructația și sialoreea sunt nespecifice afecțiunii, dar cu semnificație similară precedentelor în RGE.

Complicațiile comportă simptomatologie specifică (disfagie, durere retrosternală, hemoragii disgestive superioare) condițiilor specifice (stenoze, ulcere, sindrom Barrett), unele simptome având semnificația semnalului de alarmă (scăderea în greutate, anemiile severe, disfagia).

Simptomele atipice (extraesofagiene) sunt cel mai frecvent extradigestive; se întâlnesc la aproape o treime dintre bolnavii cu BRGE și sunt obișnuit expresia complicațiilor extradigestive ale RGE. Importante prin invalidanță și consecintele potențialului evolutiv al epifenomenelor lezionale pe care le relevă sunt cele raportate patologiei pulmonare, în sfera ORL sau manifestărilor cardiace.

Durerea toracică non-cardiacă imită prin caracterele descriptive durerea retrosternală, constrictivă, cu iradiere cervicală sau brahială și este de multe ori dificil de diferențiat de autentica criză anginoasă (cu deosebire în contextul remisibilității la nitriți); este, cel mai adesea, expresie a tulburărilor de motilitate și obligă la monitorizarea pH-ului esofagian.

Manifestările ORL sunt consemnate în condițiile refluării înalte a conținutului acid, favorizat de incompetența sfincterului esofagian superior, semnifică iritația orofaringiană sau tulburări reflexe esofago- și faringo-glotice, încadrarea diagnostică presupunând deopotrivă evaluări comparate pH-metrice faringo-esofagiene. Semnificativă prin caracterul atingerii organice și criteriilor precise de definiție este **laringita posterioară.** Entitatea este caracterizată prin modificările inflamatorii, obișnuit trenante, exprimate în treimea posterioară a corzilor vocale și la

Scanned with OKEN Scanner

nivelul ariei interaritenoidiene, având ca suport histologic hiperplazia stratului celulelor bazale din epiteliul laringian şi infiltratele inflamatorii limfo-plasmocitare. *Disfonia "idiopatică", răguşeala inexplicabilă* sunt adesea simptomele relevante. **Faringitele cronice** pot exprima şi ele manifestări ale RGE.

Manifestările pulmonare ale BRGE pot fi întâlnite atunci când refluxul se manifestă trenant, cu volume semnificative care pot asocia regurgitaţii. Tulburările reflexelor cu operabilitate locală protectivă, favorizate de leziuni chiar minime inflmatorii favorizează regurgitarea, uneori semnificativă, de volum refluxat în căile aeriene, consecinţele patologice respiratorii atingând uneori cote de severitate considerabilă. Se consideră că aproape 80% dintre bolnavii astmatici şi între 30-90% dintre cei cu BPOC şi fibroze pulmonare confirmă simptome şi probează RGE. Indeperdent însă de aspectul comorbid al fenomenului asocierii patologiei pulmonare cu BRGE, subliniat în cele câteva referiri asupra incidenţei şi comentat ca fundamentare în etiopatogeneză (din perspectiva factorilor generatori ai RGE), acesta se impune discutat şi în termenii relaţiei inverse. Este aici locul să menţionăm că RGE şi regurgitarea refluxatului în căile aeriene developează tablouri clinice diverse. **Tusea cronică**, fără suport aparent, "surprinzătoare" uneori prin **caracterul nocturn** poate releva RGE. **Hemoptiziile** se pot asocia în acest cadru simptomatic. **Pneumopatiile acute recurente** reprezintă o altă formă de manifestare a bolii de reflux gastroesofagian. **Astmul bronşic simptomatic BRGE** şi-a dobândit statut legitim fiind acceptat ca o realitate autonomă şi diferită de cea a agravării evoluţiei clinice a afecţiunii în contextul RGE. Bronhospasmul în relaţie cu acţiunea iritantă a aspiratului acid la nivelul căilor aeriene, respectiv reflexele vagale eso-bronşice par să reprezinte principalele resorturi cu valoare patogenetică ale entităţii. **Modificarea modelului evolutiv simptomatic,** cu paroxisme dispneizante recurente şi instalarea precipitată a insuficienţei ventriculare drepte poate surveni în contextul RGE ocultat la un bolnav cu boală pulmonară obstructivă cronică, aspiraţia traheobronşică a conţinutului acid alterând profund prin mecanisme iritative locale constantele mecanice de timp. Prin aceleaşi mecanisme ca şi prin leziunile distructive ale căilor aeriene refluxul modifică complex amploarea colapsului dinamic şi stimulează rata migrării nefavorabile a punctului de presiuni egale, cu alterarea severă a performanţelor ventilatorii. Toate acestea justifică demersuri diagnostice complexe şi responsbile.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul pozitiv se subordonează obiectivului probării modificărilor esofagitice în contextul unui bilanț simptomatic sugestiv, dar care se justifică fundamentat explorator suplimentar în cadrul absenței leziunilor endoscopice.

În context, trebuie utilizată nuanțat întreaga paletă investigațională: *examenul radiologic baritat* (util precizării herniei hiatale, stenozelor, ulcerelor), *examenul endoscopic* (metoda esențial utilă evaluării morfologice și histologice din esofagită sau complicațiile BRGE), *monitorizarea pH-ului esofagian (*de valoare capital probatorie refluxului), *manometria esofagiană* (necesară documentării cazurilor în care se optează pentru soluții terapeutice chirurgicale), *testul perfuziei acide Bernstein (*evaluează reproductibilitatea simptomatologiei după perfuzia intraesofagiană de soluție 0.1 N de HCl) sau *testul terapeutic* (valoare comparabilă precedentului, cu probarea remisibilității simptomatice sub tratament). *Examenul scintigrafic* prezintă interes clinic scăzut, fiind de sensibilitate modestă.

În legatură cu valoarea diagnostică capitală, pentru **monitorizarea pH-ului esofagian** subliniem ca **parametri interpretativi reperele descriptive convenționale**: numărul total de episoade de reflux, procentul de timp cu pH esofagian sub 4, numărul episoadelor de reflux cu durată mai mare de 5 minute și cel mai lung episod de reflux, cu mențiunea termenilor de referință (5%, limita superioară a expunerii totale la pH mai mic de 4, 50, numărul total al episoadelor de reflux, 3, numărul maxim al episoadelor de reflux care depășesc 5 minute).

Utilizarea tuturor resurselor investigaționale este suportivă deopotrivă **diagnosticului complicațiilor locale** (stenozele peptice, sindromul Barrett, ulcerul esofagian, perforația esofagiană, hemoragia digestivă superioară), unui **diagnostic diferențial complet** cu entități patologice esofagiene (esofagita de alte etiologii, achalasia cardiei, cancerul esofagian, spasmul difuz esofagian, diverticulii esofagieni) și afecțiuni cardiace, sau **diagnosticului complicațiilor la distanță** (ORL, respiratorii).

Caracterul strict specializat al unora dintre acestea face trimitere la colaborare interdisciplinară, ca deziderat al unor performanțe diagnostice de satisfacție, într-un context simptomatic atipic.

Recuperabilitatea clinică și profilaxia complicațiilor se raportează unui tratament riguros, complex fundamentat și suficient întreținut, BRGE creând în multe situații reale probleme în convenirea unei strategii benefice.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul BRGE

Cu o evoluție cronică dar predominant benignă și de bun prognostic, BRGE justifică prioritar tratamentul medical.

Are ca principale scopuri: ameliorarea sau remiterea simptomatologiei RGE, vindecarea/ameliorarea determinărilor lezionale, prevenirea complicațiilor, prevenirea recurențelor evolutive, întâmpinarea terapiei chirurgicale.

Mijloacele sunt diferite iar gestionarea lor benefică presupune un comportament exemplar al unui pacient informat în detaliu asupra judecăților descinzând în sfaturi restrictive.

Măsurile generale au în vedere schimbări în modul de viață, inclusiv în comportamentul alimentar.

Ca *atitudini*, controlul greutății, evitarea repausului în decubit după mese și adoptarea unei poziții corespunzătoare în somn (plan înclinat, capul ridicat) sunt cele importante.

Regimul alimentar trebuie să pornească de la un control cantitativ al momentelor alimentare, cu evitarea principiilor alimentare consacrat stimulative secreției clorhidropeptice, cu acțiune iritantă digestivă sau care scad presiunea SEI (alcool, cafea, ciocolată, băuturi carbo-gazoase, suc de roșii, condimente, alimente la temperaturi extreme).

Interzicerea fumatului se justifică în legătură cu efectul de scădere a presiunii SEI și de facilitare a refluxului duodeno-gastric.

Evitarea medicamentelor care scad presiunea SEI și *întârzie evacuarea gastrică* (nitriții, anticolinergicele, progesteronul, antagoniștii alfa-adrenergici, agoniștii beta-adrenergici, blocanții canelelor calcice, diazepamul, meperidina, antidepresivele triciclice etc).

Tratamentul medicamentos

Este divers, nuanțat și necesar adaptabil particularităților evolutive, toleranței individuale și disponibilităților de utilizare în regim susținut.

Sunt disponibile trei clase importante de remedii medicamentoase: medicația antiacidă, prokinetică și antisecretorie.

Medicația antiacidă neutralizează conținutul acid, inactivează prin aceasta pepsina și poate acționa prin efectele chelatorii asupra sărurilor biliare. Au acțiune scurtă și reclamă o posologie adaptată modului de intervenție neutralizantă, în momentele de maximum secretor (la 1-2 ore postprandial). Preparatele lichide se disting printr-o acțiune promptă. Indicația trebuie să aibă în vedere particularitățile individuale de tranzit intestinal, preparatele pe bază de aluminiu putând produce constipație, iar cele pe bază de magneziu, diaree. În cadrul

Scanned with OKEN Scanner

medicației antiacide un loc important dețin preparatele pe bază de alginat, polizaharid neresorbabil, cu stabilitate tensioactivă la suprafața conținutului refluxatului, compatibilă cu realizarea unei pelicule – anvelopă pentru volumul de reflux și protecția mucoasei față de acțiunea agresivă chimică. Tipizatele din această clasă sunt numeroase: Maalox, Epicogel, Gastralgine, Gelusil, Dicarbocalm, Malucol.

Medicația prokinetică are în vedere creșterea competenței SEI, stimularea activității motorii esofagiene și accelerării evacuării gastrice.

Metoclopramida stimulează eliberarea de acetilcolină în plexurile mienterice și blochează receptorii dopaminergici; crește presiunea SEI și stimulează peristaltica esofagiană și gastrică. Efectele adverse sunt rare, uneori semnificative (anxietate, astenie, manifestări extrapiramidale) dar dispar la întreruperea tratamentului. Posologia este simplă, presupunând doze de 10 mg, administrate preprandial.

Domperidon (Motilium), blochează receptorii dopaminergici și crește presiunea SEI. Are posologie similară metoclopramidei. Are ca efecte secundare: ginecomastia, galactoreea, tulburări ale ciclului menstrual și, mai rar, manifestări extrapiramidale.

Cisaprid (Prepulsid, Coordinax) stimulează eliberarea de acetilcolină în plexurile mienterice. Crește presiunea SEI, stimulează peristaltica esofagiană și gastrică, ameliorând coordonarea motorie antro-piloro-duodenală cu efecte antireflux. Sporadice dar severe tulburări cardiovasculare au motivat excluderea lui din practica clinică.

Medicația antisecretorie dispune în prezent de două clase importante de medicamente: blocanții receptorilor H-2 și inhibitorii de pompă protonică (IPP).

Blocanții receptorilor H-2 sunt utilizați în practica clinică în ultimii 30 ani cu rezultate bune, permițând un control eficient al secreției gastrice acide. Reprezentați generici a cinci principii de condiție derivată sunt în prezent la îndemână: cimetidina (principiul originar), ranitidina, famotidina, nizatidina și roxatidina. Acțiunea blocantă a receptorilor H-2 induce diminuarea corespunzătoare a AMPc intracelular și reducerea secreției acide gastrice.

Dozele eficiente sunt de 800 mg pentru cimetidină, 300 mg ranitidină, 40 mg famotidină, 300 mg nizatidină, sau 150 mg roxatidină.

Tratamentele de atac cu doze maximale permit o remisie rapidă a simptomelor, durata tratamentului fiind în general scurtă (6-8 săptămâni). Utilitatea tratamentelor de întreținere este discutabilă și este hotărâtă în strânsă relație cu evoluția clinică a bolnavului.

Asocierea în schema terapeutică a unui prokinetic poate fi considerată.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele adverse sunt corelate cu dozele şi timpul de administrare, au caracter tranzitor, apreciindu-se cu titlu general o bună toleranţă şi securitate terapeutică pentru aproape toate medicamentele seriei.

Inhibitorii de pompă protonică sunt acceptaţi ca cei mai puternici factori farmacologici în controlul secreţiei acide gastrice. Acţionează ca factori de blocare ai pompei ATP-azice H+/K+. Seria genericelor cuprinde: omeprazolul, lansoprazolul, pantoprazolul, rabeprazolul şi esomeprazolul. Eficacitatea este superioară blocanţilor de receptori H-2, cu o rată sensibil crescută a vindecării.

Dozele uzuale sunt de 20 mg omeprazol, 30 mg lansoprazol sau 40 mg pantoprazol, pentru o durată a tratamentului de 4-8 săptămâni, dovedindu-şi eficienţa şi în cazurile rezistente la tratamentele cu blocanţi ai receptorilor H-2.

Inhibitorii de pompă protonică sunt folosiţi de elecţie în tratamentul manifestărilor extraesofagiene ale BRGE, iar în combinaţie cu procedee dilatative, în stenozele esofagiene peptice.

Tratamentele de întreţinere sunt bine tolerate, dozele reprezentând obişnuit jumătate din doza de atac.

Efectele adverse sunt minime şi tranzitorii. Au fost comentate în literatură posibile consecinţe ale efectelor trofice ale hipergastrinemiei constatate în tratamentele de durată, neprobate de experienţa clinică de peste un deceniu şi jumătate de folosire în practică a IPP. Dintre generice pantoprazolul se distinge prin posibilităţile unor asocieri cu indicaţie în context comorbid, legat de cea mai mică activitate inhibitorie a citocromului P450. Este urmat de omeprazol şi lasoprazol.

Potenţialul evolutiv al BRGE ilustrat de recurenţele frecvente, larga variabilitate de exprimare clinică a afecţiunii şi severitatea complicaţiilor sunt consideraţii cărora se raportează strategia terapeutică care trebuie să considere deopotrivă şi amploarea modificărilor endoscopice şi raportul cost/eficienţă.

Sunt propuse multiple scheme terapeutice corelate parametrilor menţionaţi. Tratamentul în trepte rezumă principalele strategii. Din acest punct de vedere sunt discutate: tratamentul "în creştere" ("step-up") şi cel "în scădere" ("step-down").

Tratamentul "în creştere" este fundamentat raţional atunci când consideră riguros parametrii de evaluare iniţială clinico-endoscopica şi atractiv la o primă impresie din punctul de vedere al raportului cost/eficienţă. Recomandă abordarea schematică a tratamentului medicamentos pornind de la medicaţia antiacidă, cu supraveghere susţinută a bolnavului şi reconsiderarea nevoii de ameliorare în trepte a tratamentului, până la medicaţia IPP pentru cazurile cu evoluţie

Scanned with OKEN Scanner

nesatisfăcătoare. Rezultatele sunt în multe cazuri bune, scheme terapeutice simple adăugate măsurilor generale relevându-se eficiente şi suficiente rezoluţiei simptomatice şi vindecării leziunilor morfologice. Atitudinile critice pe marginea acestei strategii folosesc argumentul cazurilor cu evoluţie progresivă şi în care este interpretată inutilitatea temporizării, ori chiar zădărnicirea şanselor recuperatorii pentru bolnav.

Tratamentul "în descreştere" recomandă utilizarea de prima intenţie a medicaţiei IPP la doze de atac, cu parcurgerea în sens invers a unui protocol care menţionează în etape, asocierea blocanţilor de receptor H-2 şi prokineticelor, blocanţii de receptor H-2, asocierea prokineticelor şi antiacidelor, respectiv antiacidele. Criticată din raţionamente economice, această strategie se descoperă cea mai potrivită profilaxiei complicaţiilor şi particular benefică prin intervalul scurt de remisibilitate simptomatică, ambele, argumente compensatorii, inclusiv în termeni practici economici. Este de elecţie în cazurile cu manifestări extraesofagiene la/sau înafara dimensiunii complicaţiilor.

Rezultatele globale ale tratamentului BRGE sunt dependente de spiritul de colaborare al pacientului, existenţa bolilor asociate şi/sau complicaţiilor nediagnosticate sau caracterului neacoperitor şi necorelat complexităţii exprimării clinice a BRGE.

Tratamentul chirurgical trebuie subînţeles util şi prioritar complicaţiilor şi de considerat în formele cu evoluţie trenantă şi fără tendinţa probată de remisibilitate lezională. Contextul comorbid cu risc de agravare precipitată sau exprimarea dependentă de coexistenţa unei hernii hiatale trebuie abordat asemănător.

Rezumând, se impun câteva sublinieri. *Evoluţia simptomatică a BRGE este frecvent asociată bolii pulmonare obstructive cronice care sporeşte potenţialul de exprimare al factorilor mecanici toraco-abdominali (hernii hiatale intermitente, deschiderea unghiului His, diminuarea până la dispariţie a segmentului intraabdominal al esofagului), favorizanţi ai RGE (stimulat şi prin consecinţele terapiei cu methylxantine). Reciproc, RGE înalt, independent de forma clinică de manifestare (tuse recurentă, laringită posterioară, pneumopatii acute, astm bronşic indus), complică evoluţia BPOC prin mecanisme complexe (alterarea constantelor mecanice de timp, creşterea amplorii colapsurilor dinamice şi migrarea precipitată defavorabilă performanţelor ventilatorii a punctului de presiuni egale în căi) şi se identifică prin aceasta un factor imperativ controlabil. În context, tratamentul BRGE se impune iniţiat cu promptitudine, schema în trepte "step-down" legitimându-se prioritar adoptabilă, într-un regim de*

Scanned with OKEN Scanner

monitorizare clinică susţinută a bolnavului. Tratamentul chirurgical trebuie avut în vedere pentru o profilaxie pertinentă şi promptă a complicaţiilor şi creşterii ratei degradării funcţiei pulmonare.

Bibliografie:

1. Stanciu C., Duca S. - Boala de reflux gastroesofagian. In : Grigorescu M., Tratat de Gastroenterologie, *Ed. Med. Nat.*, Bucuresti, 2001, 238-259.
2. Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L., Zinsmeister A.R., Melton L.J. - Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux : a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 1997, 112 : 1448-1456.
3. Ollyo J.B., Monnier P., Fontoliet C., Savary M. - The natural hystory, prevalence and incidence of reflux oesophagitis, *Gullet*, 1993, 3 (suppl. 1), 1-10.
4. Cadiot G., Bruhat A. Rigaud D. et al. - Multivariate analysis pathophysiological factors in reflux oesophagitis, *Gut*, 1977, 40 : 167-174.
5. Marshall R.E.K., Anggiansah A., Owen W.A., Owen W.J. - The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease, *Gut*, 1977, 40: 182-187.
6. De Caestecker J.S., Heading R.C. - The pathophysiology of reflux. In : Hennessy T.T.J., Cuschieri A., Bennett J.R. Reflux oesophagitis, *Butterworths & Co. Publishers*, London, 1989, 1-36.
7. McDougall N.I., Johnston B.T., Collins J.S.A, et al. - Disease preogression in gastroesophageal reflux disease as determined by repeat oesophageal pH monitoring and endoscopy 3 to 4.5 years after diagnosis, *Eur J of Gastroenterol & H*, 1997, 9 : 1161-1167.
8. Pehl C., Pfeiffer A., Wendl B., Kaess H. - Different effects of white and red wine on lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal reflux, *Scand. J. Gastroenterol.*, 1998, 33: 118-122.
9. Triandafilopoulos G., Sharma R. - Features of symptomatic gastroesopgaheal reflux disease in elderly patients, *Am. J. Gastroenterol.*, 1997, 92 : 2007-2011.
10. Carlsson R., Dent J., Bolling-Sternevald E. et al. - The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease, *Scand. J.Gastroenterol.*, 1998, 33 :1012-1029.

Scanned with OKEN Scanner

Cărţi de interes

Aceste publicaţii pot fi comandate la

S.C. EditDan

Str. Sf. Atanasie 30
CP 209, 6600 Iaşi 1,
Tel/Fax: 032-213532
Email: rodica_broasca@yahoo.com

Cărţile pot fi comandate cu plata ramburs.

◊ **Redactarea ştiinţifică** - Herve Maisonneuve (1999) EditDan, Iaşi 45 pg., preţ 40.000 lei

◊ **Educarea şi formarea gândirii** – Lauren B. Resnick (trad. - National Academy Press, USA) - (1999) EditDan, Iaşi, 85 pg., preţ 45.000 lei

◊ **Patologie pleurală** - T. Mihăescu, B.D. Grigoriu, C. Mitrofan (2001) EditDan, Iaşi, 150 pg., preţ 65.000 lei

◊ **Cancerul bronhopulmonar** - L. Miron, T. Mihăescu (2002) Edit Dan, Iaşi, 420 pg., preţ 150.000 lei

◊ **Tuberculoza: o introducere în pneumologie** (ediţia a doua revăzută şi adăugită) – T. Mihăescu, EditDan Iaşi, 200 pg., preţ 70.000 lei

◊ **Pneumoftiziologie – Lucrări practice** – C. Cojocaru, Z. Ţarevici, T. Mihăescu (2001) EditDan, Iaşi, 68 pg., preţ 50.000 lei

◊ **Compendiu de farmacologie** – G.D. Ionescu, I.M. Jaba, O.C. Mungiu, (2001) 320 pg., preţ 60.000 lei

◊ **Logica şi limbaj** – Dan Stoica, EditDan, Iaşi 170 pg., preţ 50.000 lei

◊ **Bucovina şi Basarabia** – Doru Mihăescu, EditDan, Iaşi, 218 pg., preţ 60.000 lei

◊ **Diabetul gestaţional** – Mircea Onofriescu EditDan, Iaşi, 320 pg., preţ 70.000 lei

◊ **Cercetarea clinică – de la idee la publicare** – G. Landrivon, F. Delahaye (2001) Edit Dan, Iaşi 300 pg., preţ 120.000 lei

Scanned with OKEN Scanner

Boehringer Ingelheim

Reprezentanța din România
Str. Sfinții Voievozi 49-51, ap. 16, sector 1,
București - 78109
Telefon: 312.40.44, 312.40.82
Fax: 312.46.92

Pfizer Romania
Pfizer H.C.P. Corporation
Reprezentanța pentru România
Splaiul Independenței, nr. 179, sector 5
Bucharest 762511, Romania
Tel. +40-1-212.72.20
Fax. +40-1-212.72.50

ISBN 973-85301-3-X

Scanned with OKEN Scanner